

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE DIJON

Année 1968

N° 21

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA CYCLOPIE

à propos de 4 cas

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Dijon

et soutenue publiquement le 27 SEP. 1968
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine, —

par

LEROUGE Jean-Louis

né le 20 décembre 1940

à SEURRE

Année 1968

N°

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA CYCLOPIE

à propos de 4 cas

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Dijon

et soutenue publiquement le 27 SEP. 1968
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine,

par

LEROUGE Jean-Louis

né le 20 décembre 1940

à SEURRE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

PERSONNEL DE LA FACULTE

- - - -

M. F. CABANNE : DOYEN

M. M. BIZOT : ASSESSEUR

Professeur honoraire : J. GUYOT

Professeurs titulaires

Anatomie	MM. P. BARRY
Anatomie pathologique	F. CABANNE
Botanique et Cryptogamie	M. BIZOT
Chimie biologique	P. PADIEU
Chimie pharmaceutique	N...
Clinique chirurgicale	H. VIARD
Clinique médicale	P. CORTET
Clinique médicale infantile	J. JEANNIN
Clinique obstétricale	F. BARON
Histologie	Melle G. PALLOT
Matière médicale	MM. N...
Médecine expérimentale	N...
Pathologie médicale	J. BALLIVET
Pharmacie galénique	G. NOUVEL
Physiologie	J. KLEPPING
Physique	P. GAILLARD

Professeur à titre personnel

Hématologie

M. A. PORTIER

Professeurs sans chaire

Chimie biologique

M. R. TRUCHOT

Parasitologie

Mme Y. ROUGET

Professeurs chargés de cours à titre permanent

Bactériologie

MM. P. PICHAT

Pathologie chirurgicale

J. DUBARD

Maîtres de conférences agrégés et Agrégés

Anatomie

MM. N...

Anatomie pathologique

R. MICHIEES

Anesthésiologie

N...

Biochimie médicale

J. DEDREUX

Chimie générale et minérale

N...

Chirurgie générale

(
)
(
)

P. AUPECLE

F. LECLERC

J. SALASC

Dermatologie et Syphiligraphie

J.L. CHAPUIS

Electro-radiologie

J.P. MABILLE

Gynécologie et Obstétrique

J. JAHIER

Hématologie, Immunologie, Sérologie

A. DUZER

Hygiène, médecine préventive et médecine
du travail

M. CARON

Maladies infectieuses

F. DESTAING

Médecine générale et Thérapeutique	(J. BOUHEY) B. FRANCOIS (R. PUTELAT : P.G. MOREAU (Agrégré libre) : M. ALISON : J. WEPIERRE : N... : N... : Cl. KLEPPING : B. FESTY : R. GAYET (Agrégré libre)
Ophtalmologie	
Pédiatrie et Puériculture	
Pharmacodynamie	
Physiologie	
Physique médicale	
Thérapeutique	
Toxicologie	
Urologie	

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

A. PIARD

La Faculté de Médecine et de Pharmacie de DIJON, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

A mes parents

En faible témoignage de tout mon amour filial et de ma reconnaissance.

A mes beaux-parents

Qu'il trouvent ici le témoignage de ma profonde affection.

A ma femme

A mes enfants

Je leur offre ce travail, en modeste gage de mon amour.

A ma famille

A mes amis.

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur BARRY

Jeune étudiant, nous avons admiré son enseignement remarquable.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

Qu'il veuille bien recevoir l'expression de notre respectueuse gratitude.

A nos juges

A Monsieur le Professeur F.P. LECLERC

Il nous a été donné durant trois semestres de recevoir
son enseignement clinique.

Son exemple, ses grandes qualités humaines ont suscité
notre admiration et notre respect,

Nous lui exprimons ici notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur JAHIER J.

A Monsieur le Professeur MICHIELS R.

Qu'ils reçoivent l'expression de notre reconnaissance
pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'être parmi
nos juges.

A Monsieur le Docteur MORIN A.

Il a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse, nous
a conseillé et guidé avec la plus grande bienveillance.
Nous lui en sommes profondément reconnaissant.

A Monsieur le Docteur AUTISSIER J.M.

Il nous a aidé à la réalisation de ce travail.
Nous tenons à le remercier vivement.

A Monsieur le Professeur PIGAGNIOL G.

Il nous a permis de reproduire ici son observation.
Nous lui exprimons notre gratitude.

A nos Maîtres des Hôpitaux de DIJON

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine de DIJON.

I N T R O D U C T I O N

Lorsque l'on parle de cyclope, on imagine immédiatement le monstre de la mythologie grecque. On voit un géant dix fois plus développé qu'un homme normal, avec un seul oeil au milieu du front. A part ce gigantisme et cet oeil médian on ne pense pas à d'autres malformations surajoutées.

En fait on désigne actuellement sous le nom de cycloppes ou cyclocéphaliens, un groupe de monstres qui présentent des malformations portant sur :

- l'appareil oculaire
- l'appareil nasal
- la première vésicule cérébrale (KANTOR 1937)

Cette monstruosité est extrêmement rare. Nous avons pu toutefois rassembler dans ce travail quatre observations et nous sommes attachés à en faire une étude anatomique complète.

En effet, comme nous le verrons, à côté des malformations classiques qui définissent la cyclopie, il existe chez ces monstres, au niveau des différents appareils et organes, de nombreuses autres malformations sur lesquelles il a rarement été insisté.

Nous brosserons tout d'abord une brève historique de cette anomalie. Puis après avoir présenté nos observations, nous étudierons les caractères anatomiques de la cyclopie et ses classifications. Le chapitre suivant sera consacré à l'embryologie : rappel embryologique de l'encéphale et de la face qui nous amènera à chercher l'origine de la cyclopie, en particulier la date

d'apparition et le point de départ de l'anomalie, ainsi que le mécanisme de son développement.

Puis nous verrons les malformations associées : malformations de l'encéphale et des différents organes, et nous terminerons par le gros problème de l'étiopathogénie.

-:-:-:-:-

HISTORIQUE

Les cyclopes ont toujours hanté l'esprit humain. Même chez les Chinois on retrouve le souvenir de ces terribles monstres.

Notre civilisation n'a pas échappé à ce mythe et nous pouvons évoquer dans l'antiquité des cyclopes qui n'ont de commun que le nom, le monophthalmisme et le maniement du feu.

Ceux de la théogonie d'HESIODE : les cyclopes seraient au nombre de trois : ARGES - BRONTES et STEROPES, fils de GOEA et d'OURANOS. Ce sont des géants météorologiques, forgerons de la foudre de ZEUS. Il seront tués par PHOEBUS (APOLLON) pour se venger de la mort de son fils ASKLEPIOS, foudroyé par JUPITER.

Ceux d'HOMERE, sorte d'ogres sauvages, anthropophages, attardés à un stade de vie préhistorique, qui habitaient la SICILE. Le plus célèbre est POLYPHEME, amant malheureux de la nymphe GALATEE. Il n'est pas décrit à proprement parler par HOMERE, mais on devine qu'il n'a qu'un oeil, dans la description de l'opération que pratique ULYSSE ... "eux, saisissant cette branche d'olivier acérée par la pointe, l'enfoncent dans l'oeil du cyclope..."

Pour concilier les deux traditions, se crée la légende perpétuée par VIRGILE des cyclopes ayant trois yeux, dont un au milieu du front. Ils vivent dans les profondeurs de l'ETNA et travaillent sous la direction d'HEPHAESTOS. On leur attribue la construction de murs gigantesques dits cyclopéens, telles les fortifications de MYCENES et de TIRYNTHÉ.

HERODOTE connaissait aussi les Arismapes, peuplade de la CITHE du Nord, comme monophthalmes et PLIN l'Ancien parle aussi des

Arismapes qui "n'ont qu'un oeil au milieu du front".

Citons enfin le drame satyrique d'EURIPIDE au Vème siècle avant Jésus-Christ : " Le Cyclope".

Si les récits d'ogres à un oeil sont fréquents, dans la race blanche, on n'en trouve peu ailleurs. Cependant on retrouve des images japonaises représentant ces monstres et G. GERMAIN dans sa thèse "La jeunesse de quelques thèmes de l'Odyssée" (1954) raconte de curieux contes barbares où l'on pouvait retrouver la trace de pareils êtres.

Mais si la légende des cyclopes est très ancienne, il nous faut attendre beaucoup plus tard pour retrouver une observation véritable.

En effet, la première tentative descriptive de ces monstres est due à AMBROISE PARRE.

Au XVIIe siècle, LICETUS décrit des cyclopes avec deux yeux dorsaux dans "De Monstrorum Causis" (1634).

Au XVIIIe siècle BALLANTYME en parle dans ses oeuvres, mais il faut en fait attendre 1754, avec ELLER et RULOFF, pour avoir une description objective.

On arrive au XIXe siècle avec la naissance de l'embryologie expérimentale et l'étude scientifique de la cyclopie.

En 1826, Etienne et Isidore GEOFFROY SAINT HILAIRE définissent les types de malformations et montrent que l'on peut expérimentalement modifier le développement des embryons et créer des monstruosité identiques à celles de la nature. Ils observent et décrivent des cyclopes, mais DARESTE en 1899 est le premier à en obtenir expérimentalement.

Les expérimentateurs font appel à des substances tératogènes : STOCKART en 1919 utilise le chlorure de Magnésium et LEPLAT en 1919 se sert de chlorure de lithium. En 1918, SPEEMAN découvre le rôle du centre organisateur qui induit la différenciation des tissus et des organes.

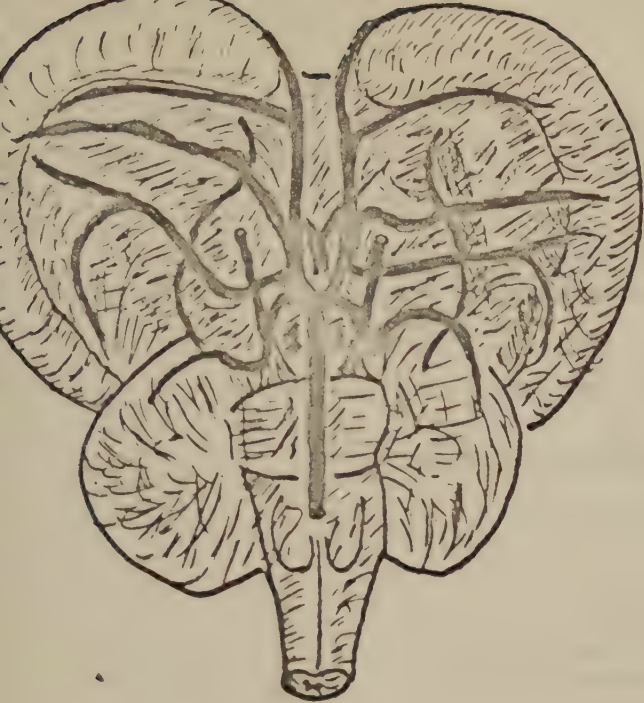
Les expériences d'ADELMAN 1929 - MANGOLD 1931 et LEHMAN 1938 montrent que les cyclopies expérimentales sont dues à l'altération du centre organisateur de l'ébauche nerveuse.

WOLF 1934 et HUBER 1948 étudient l'altération de l'ébauche nerveuse à l'aide d'expériences d'irradiations localisées.

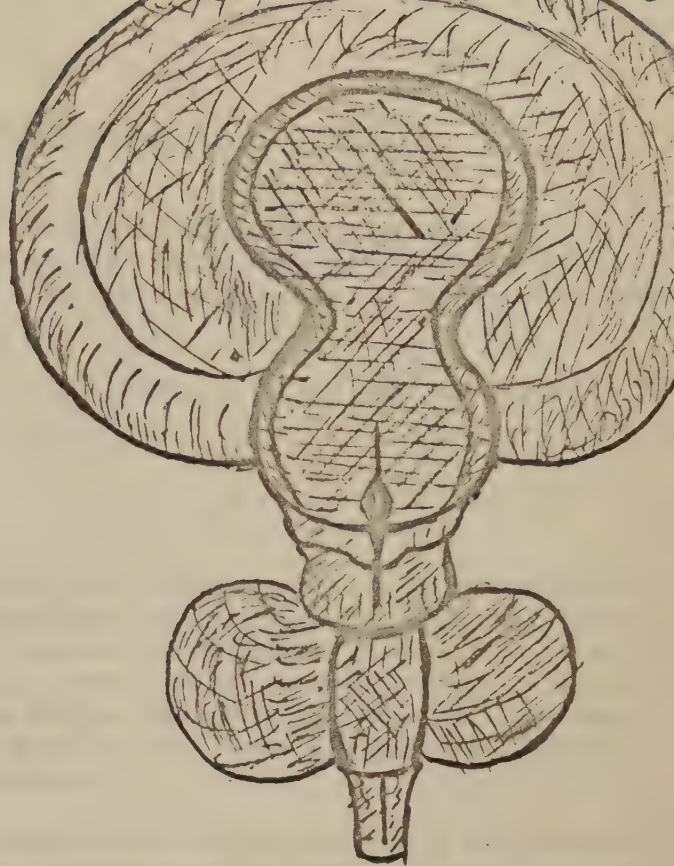
Il faut citer enfin l'école de GIROUD qui s'est longuement penchée sur la problème de la cyclopie.

Ainsi l'essor de l'embryologie de l'expérimentation et de la génétique nous permet à l'heure actuelle de beaucoup mieux connaître cette anomalie, bien que de nombreux points restent obscurs, notamment les problèmes étiopathogéniques.

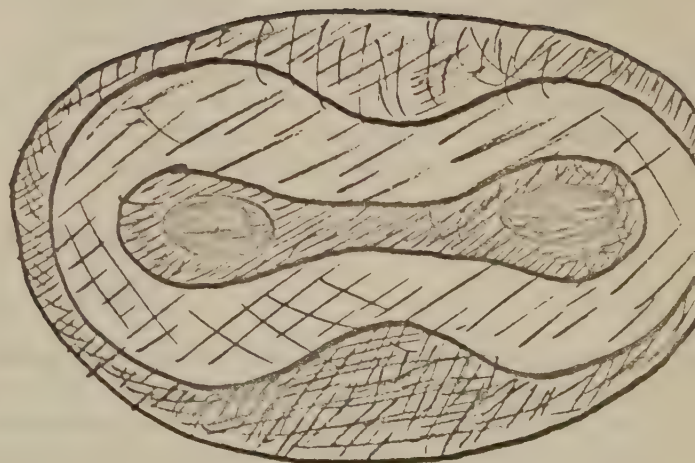
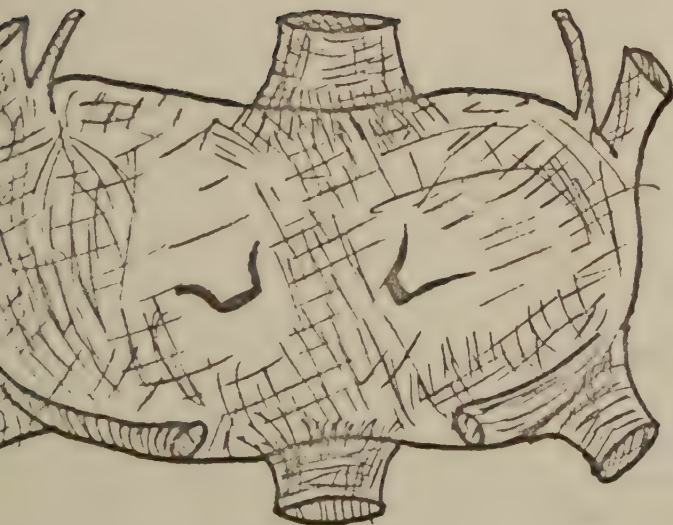
ETUDE ANATOMIQUE DE LA
CYCLOPIE ET CLASSIFICATIONS



Vue antérieure de l'encéphale et de sa vascularisation.



Vue postérieure montrant la cavité épendymaire unique.



Vue antérieure et postérieure de l'appareil oculaire
avec deux ébauches optiques.
(quatrième observation)

CARACTERES ANATOMIQUES DE LA CYCLOPIE

Les cyclopes sont des monstres caractérisés par la fusion complète ou incomplète des organes de la vision sur la ligne médiane. Parallèlement il y a atrophie ou disparition de formation naso-éthmoidales.

Voyons en détail les caractères de ces malformations.

I - L'APPAREIL OCULAIRE

A - L'oeil

Il s'agit d'un oeil unique dans la constitution duquel on rencontre soit les éléments d'un oeil simple, soit le plus souvent les éléments de deux yeux. Par extension, le terme de cyclopie a été donné aux monstres porteurs de deux yeux dans une même orbite médiane ou même par abus de langage de deux orbites séparées, mais très voisines.

Très rarement il s'agit de cyclopes anophtalmes comme dans le cas rapporté par ANSELMIER où il y a une cavité orbitaire mais pas de globe oculaire.

SCHWALBE (1909) distingue :

a) la cyclopie incomplète avec 5 degrés

- les deux globes oculaires sont très rapprochés, mais distincts.
- les deux globes oculaires sont adhérents par les sclérotiques.
- les deux sclérotiques sont fusionnées, la cornée, l'iris, le cristallin, le corps vitré et la rétine sont doubles.
- une seule sclérotique, une seule cornée, toutes les autres parties étant doubles.
- une sclérotique, une cornée, accollement de l'iris et du cristallin.

b) la cyclopie complète avec un seul cristallin

B - Les annexes de l'oeil

La fente palpébrale est délimitée par quatre paupières munies de cils qui recouvrent incomplètement le globe oculaire. Les deux paupières supérieures et les deux paupières inférieures se réunissent sur la

ligne médiane donnant à la fente palpébrale une forme losangique.

Latéralement deux plis palpébraux avec sourcils marquent l'emplacement des fentes palpébrales normales d'un diophtalme.

Les glandes lacrymales sont volumineuses. Un sac lacrymal médian avec un orifice au niveau du cul de sac conjonctival inférieur.

La musculature extrinsèque de l'oeil est volumineuse.

Les muscles droits supérieurs et inférieurs ainsi que les muscles obliques existent toujours.

L'absence des droits internes est une règle absolue.

Les droits supérieurs et inférieurs sont l'un à côté de l'autre, les droits inférieurs ont pour-tant tendance à se séparer.

Les obliques inférieurs ont souvent une disposition spéciale : ils forment une large sangle musculaire qui ceint la partie inférieure du globe et s'applique à droite et à gauche contre lui.

Souvent on note une disposition semblable à l'oblique supérieur et de l'oblique inférieur. Parfois il est pratiquement impossible d'isoler les muscles.

C - L'orbite osseuse

L'orbite du cyclope est généralement formée du frontal en haut, des maxillaires en dehors, des maxillaires supérieurs en bas et du sphénoïde au fond.

Mais les rapports entre ces différentes pièces n'ont rien de constant. Les divers degrés de fusionnement des cavités orbitaires proviennent du degré de persistance des fosses nasales qui forment normalement la cloison inter-orbitaire.

II - L'APPAREIL NASAL

A - Le nez

Il peut être absent ou représenté par un proboscis situé au-dessus de l'oeil. Il s'agit alors d'une excroissance située en bas du front sur la ligne médiane, en forme de tube cylindrique. L'extrémité libre est formée comme un moignon d'amputation. Le canal qui la parcourt se termine en cul de sac à la partie postérieure et n'a aucune communication avec la cavité

buccale. A la coupe on peut voir que la base est entourée d'un anneau osseux, qui s'attache au frontal.

B - Le squelette nasal

La soudure des deux os maxillaires supérieurs entre eux sur la ligne médiane ne laisse place à aucune cavité ou septum. Les os propres du nez sont représentés par l'anneau atrophié qui s'implante sur le frontal. Il n'y a pas d'ethmoïde. L'absence totale de fosses nasales, qui forment normalement la cloison inter-orbitaire donne le vrai cyclope avec une cavité orbitaire unique.

Après avoir vu les caractères anatomiques essentiels de la cyclopie, nous allons envisager les problèmes nosologiques posés par cette monstruosité.

CLASSIFICATIONS

La première classification est due à GEOFFROY SAINT-HILAIRE.

Les cyclopes entrent dans la famille des monstres unitaires antasites par anomalie du système nerveux cérébro-spinal.

La classification repose sur le fait qu'il existe une ou deux orbites et sur la présence ou non d'un appareil nasal atrophié.

Isidore GEOFFROY SAINT HILAIRE distingue :

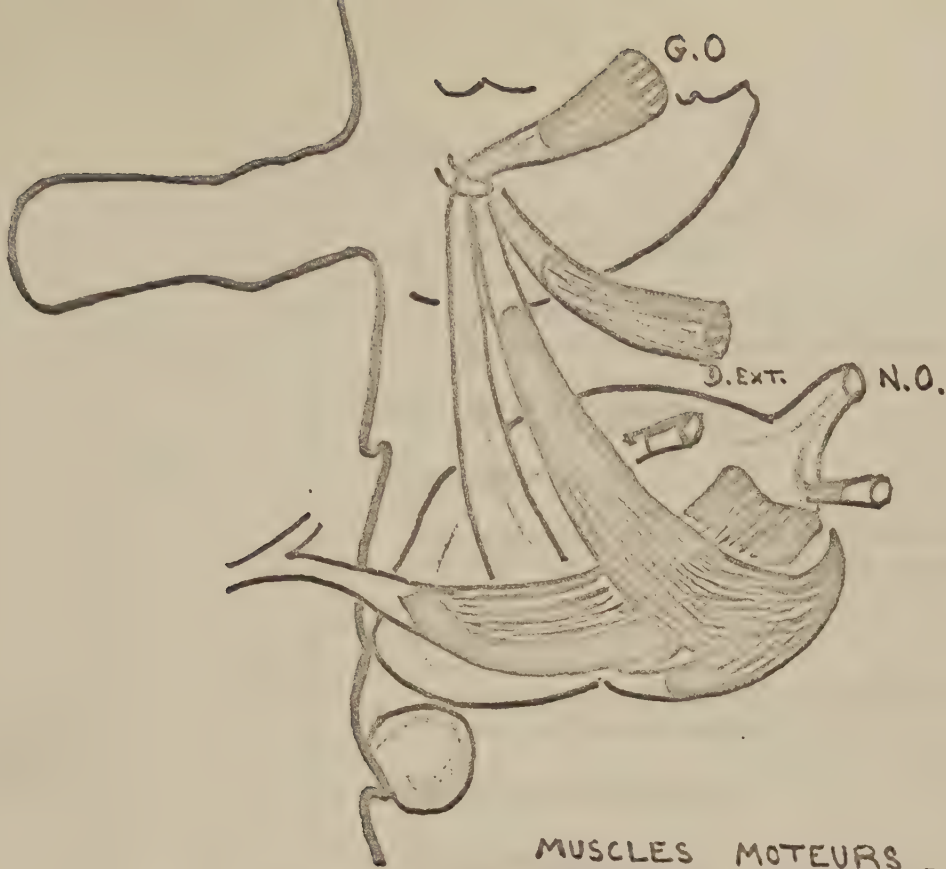
I - Une seule fosse orbitaire :

a) Rhinocéphales :

- deux yeux contigus
- ou un oeil double
- une trompe

b) Cyclocéphales :

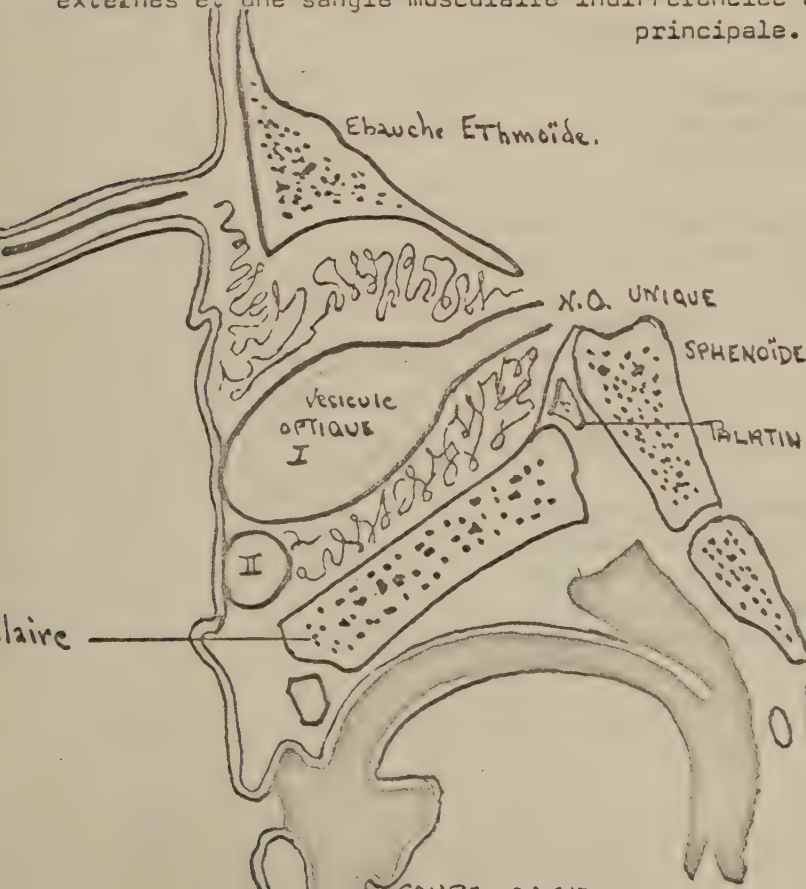
- deux yeux contigus
- ou un oeil double
- pas de trompe



MUSCLES MOTEURS - PROFIL.

SCHEMA MONTRANT LA DISPOSITION DES MUSCLES OCULAIRES.

Les muscles oculaires sont difficiles à systématiser : la dissection a permis d'isoler avec certitude deux grands obliques, un droit supérieur, un droit inférieur, deux droits externes et une sangle musculaire indifférenciée qui croise le pôle de l'ébauche oculaire principale.



COUPE SAGITALE MONTRANT LA CAVITE ORBITAIRE.

Il existe une vésicule optique volumineuse et une autre atrophiée située au-dessous.

(Schémas d'après Louis DURAND)

c) Stomocéphales :

- deux yeux contigus
- ou un oeil double
- une trompe
- une machoire rudimentaire
- bouche très imparfaite ou nulle

II - Deux fosses orbitaires :

a) Ethmocéphales :

- deux yeux très rapprochés, mais distincts
- une trompe nasale au dessus des orbites

b) Cébocéphales :

- deux yeux rapprochés, mais distincts
- pas de trompe nasale

III - Pas de fosse orbitaire :

a) Ophtalmocéphales :

- absence complète des yeux et des orbites, ainsi que de l'appareil nasal
- bouche avec deux machoires

b) Géniocéphales :

- absence complète des yeux, des orbites, de l'appareil nasal
- absence de la machoire supérieure

Pour LESBRE et d'autres auteurs la nomenclature doit être plus simple et les cyclocéphales sont :

- synophtalmes
- monophtalmes
- anophtalmes

Pour WEBER et MANGOLD il existe :

- synophtalmie bilentica
- cyclopia synophthalmia
- cyclopia verfète (ou monophthalmia médiana)
- microphthalmia médiana
- anophthalmia médiana

OBSERVATIONS

LE PREMIER CYCLOPE

De sexe féminin, le premier cyclope provient de la clinique obstétricale (Pr PIGEAUD). Les renseignements cliniques qui nous sont parvenus sont les suivants :

Père en bonne santé,
Mère âgée de 38 ans, ayant déjà plusieurs enfants :

1946 : fille ; A.S.A.T. - 3000 g - bonne santé
1949 : garçon ; A.S.A.T. - 4000 g - bonne santé
1951 : garçon ; A.S.A.T. - 4000 g - bonne santé
1953 : garçon ; A.S.A.T. - 3000 g - bonne santé
1959 : fille mort-née. (pas de détails).

Au cours de la grossesse actuelle, on relève :

- dernières règles : 4.3.1963 - accouchement prévu : 24.12.63.

Au sixième mois : hauteur utérine : 32 cm. Hydramnios ;
radiographie : fœtus unique.

Le 6.II.63 : céphalique mobile,
mouvements fœtaux perçus,
bruits cardiaques incertains.

Le 7.II.63 : accouchement spontané ;
hydramnios, enfant de sexe féminin ayant vécu
3 heures, pesant 1980 grammes.
Placenta proevia anatomique de 450 grammes,
avec déformation en cupule, (hématome rétro-
placentaire).

- Par ailleurs : pas de néphropathies gravidiques
pas de diabète,
pas de maladie virale, ni toxoplasmose,
aucun traitement médicamenteux pendant la
grossesse.

I - L'ASPECT EXTERIEUR DU CORPS NOUS REVELE :

A - Au niveau de la tête : il n'existe pas de nez, mais
une trompe pédiculée (proboscis) à la base du front ; cette trompe
est percée à son extrémité libre d'un orifice punctiforme. L'orifice
buccal est petit, mais paraît normal.

B - on note une polydactylie : 6 doigts à chaque main.

C - pas d'autres malformations visibles, au point de vue morphologie externe,

II - LA DISSECTION SYSTEMATIQUE sera envisagée aux différents segments

A - Au niveau du thorax : corporels.

- la paroi est normale,
- il existe un thymus volumineux,
- les poumons sont d'aspect normal, le gauche est de faible volume,
- trachée et bronches sont normales,
- l'oesophage est normal : pas d'atrésie, pas de fistule trachéo-oesophagienne.

Les anomalies rencontrées sont d'ordre cardio-vasculaire :

- si le coeur est de volume normal, avec des coronaires normales, on note l'existence de deux veines cardinales antérieures indépendantes, sans veine cave supérieure.
- la veine cave inférieure intra-thoracique est normale,
- la crosse aortique donne les branches habituelles :
 - . tronc brachiocéphalique
 - . carotide primitive gauche
 - . sous-clavière gauche

mais se continue par une portion rétrécie qui se poursuit par un tronc commun avec l'artère pulmonaire

- l'artère pulmonaire en effet, après un tronc normal, donne ses deux branches droite et gauche, puis rejoint la portion aortique rétrécie : il s'agit donc de la persistance totale du canal artériel.

A l'ouverture du coeur :

Ventricules et cloison interventriculaires sont normaux ; il n'existe pas de cloison interauriculaire : on est donc en présence d'un sinus veineux unique (sinus embryonnaire de CUVIER) dans lequel se jettent :

- les deux veines cardinales antérieures,
- la veine cave inférieure,
- les quatre veines pulmonaires,

Une telle anomalie, bien que partiellement corrigée, par la communication entre aorte et artère pulmonaire, est probablement l'origine de la mort.

B - Au niveau de l'abdomen :

- a) la paroi, tendue est normale, de même que le moignon de cordon ombilical.

- b) après l'ouverture de la paroi, on constate que :
- de l'ombilic partent : une veine ombilicale,
deux artères ombilicales,
l'ouraque
mais de plus, l'intestin grêle dont la masse est
entièrement en position droite, et le colon entiè-
rement à gauche, viennent s'y aboucher ; en somme,
il existe une persistance partielle du canal vitel-
lo-intestinal avec absence de rotation intestinale.
 - estomac, rate, pancréas et leur vascularisation
sont normaux,
 - foie volumineux mais de morphologie normale, le
pédicule hépatique étant normalement constitué et
situé.
 - le diaphragme est normal.

C - au niveau de l'appareil urinaire :

- a) les deux reins, en position normale, sont gros et
lobulés,
la vascularisation rénale est particulière :
 - deux artères rénales à droite,
 - trois artères rénales à gauche, dont une polaire
inférieure,les deux uretères sont normaux, tant dans leur mor-
phologie que dans leur trajet.
Vessie et urètre ne présentent pas d'anomalie.
- b) les surrénales sont de gros volume.

D - L'appareil génital :

Il est féminin.

- a) si les organes extérieurs réalisent une vulve normale,
b) il existe des anomalies réalisant une bifidité
génitale incomplète.
le vagin est cloisonné de façon incomplète, sagit-
talement,
l'utérus, bicorné, possède une petite cloison médiane
mais débouche par un orifice cervical unique au ni-
veau du dôme vaginal.

E - Les membres :

- a) supérieurs : présentent une polydactylie. Cette

hémitérie de nombre se manifeste par un sixième doigt à chaquemain, sous la forme d'un appendice atrophié au bord cubital des mains.

b) quant aux membres inférieurs, ils sont normaux.

F - au niveau de l'extrémité céphalique apparait la cyclocéphalie avec cyclopie et arhinencéphalie.

1 - Certains éléments sont cependant normaux :

- bouche et mâchoires, l'orifice buccal étant d'un faible diamètre. Il n'y a pas de fente palatine.
- l'appareil auditif est normal. Pavillons et conduit auditif externe, tympan, oreille moyenne et osselets, oreille interne et nerfs auditifs ne présentent pas d'anomalies.

2 - La cyclocéphalie

est du type rhinencéphalie synophtalme.

a) le proboscis est une trompe implantée à la base du front. Sous le revêtement cutané se trouve un cylindre cartilagineux s'insérant sur une ébauche ethmoïdale. Des filets nerveux y arrivent. Le conduit qui fait suite à l'orifice punctiforme est borgne, s'arrêtant à la base de la trompe.

b) la cavité orbitaire est unique, constituée par les parties orbitaires des maxillaires supérieur des molaires, du frontal et des ailes du sphénoïde. On ne trouve pas de vomer, ni d'os propres du nez.

Le contenu comprend :

- deux glandes lacrymales volumineuses,
- une vésicule optique volumineuse à la partie supérieure,
- une vésicule très atrophiée à la partie inférieure
- les muscles, disposés en couronne autour de la vésicule, comportent des éléments difficiles à systématiser mais dont le nombre est supérieur à ceux d'une orbite,
- un releveur,
- quatre droits et deux obliques.

La dissection permet d'isoler avec certitude :

- deux grands obliques

- un droit supérieur, un droit inférieur et deux droits externes et une sangle musculaire indifférenciée qui croise le pôle de l'ébauche oculaire principale.

c) l'innervation de cet appareil se fait par un seul nerf optique, passant dans un canal optique unique. Ces nerfs moteurs oculaires (III, IV, et VI) sont en double et suivent un trajet normal.

d) le système nerveux central :

- Mésencéphale et rhombencéphale sont normaux, Les nerfs crâniens V, VII, VIII, IX, X, XI, XII sont normaux,
- Le prosencéphale a conservé l'aspect embryonnaire d'une vésicule unique, avec absence des structures médianes, il n'y a pas de faux du cerveau. Le cortex est mince.

En somme le nerf optique unique, la vésicule cérébrale unique nous fait classer ce monstre dans le groupe des rhinocéphales monophthalmes.

Mais l'existence d'un système oculo-moteur double, et la présence d'une petite vésicule optique supplémentaire serait en faveur d'un synophthalmes diophthalmes.

LE DEUXIEME CYCLOPE

De sexe féminin, également, le deuxième cyclope, provient de la maternité de la Croix-Rousse. Nous n'avons pas eu connaissance de maladie maternelle, notamment il n'y a pas eu de virose, ni toxoplasmose, ni absorption de médicaments au cours de la grossesse.

Le sujet a vécu trois jours.

A - L'ASPECT EXTERIEUR :

nous montre qu'il s'agit d'un cyclope présentant une trompe à labase du front, une cavité orbitaire unique avec deux lobes oculaires accolés. La bouche est normale ainsi que les oreilles. Il n'y a pas de nez. Les membres sont normaux.

On ne note pas d'autres anomalies externes.

B - LA DISSECTION a été conduite par étage.

I - Le thorax :

- a) paroi normale.
- b) à l'ouverture on note :

- un thymus très volumineux,
- une thyroïde accessoire dont la partie latérale droite de la jonction cervico-thoracique.
- les poumons sont normaux, de même que la partie visible de la trachée et les bronches souches.
- le diaphragme est normal.

Il existe de grosses anomalies cardio-vasculaires :

- deux veines cardinales antérieures drainent de chaque côté les jugulaires sous-clavières et vertébrales,
- deux veines cardinales postérieures pénètrent dans le thorax.
- l'artère pulmonaire, après avoir donné ses deux branches, rejoint l'aorte avec laquelle, elle se continue par un tronc commun;
- de la crosse de l'aorte partent, de droite à gauche :
 - . la carotide primitive droite,
 - . la carotide primitive gauche,
 - . La sous-clavière droite, qui oblique de gauche à droite, en passant derrière l'oesophage.

A l'ouverture du coeur :

Les ventricules et la paroi interventriculaire sont normaux, ainsi que les orifices auriculo-ventriculaires, aortique et pulmonaire ; il existe une très large communication inter-auriculaire, réalisant pratiquement un sinus veineux unique.

Ces malformations cardio-vasculaires sont donc du même type que celles trouvées à la dissection du premier cyclope.

On note encore une atrésie œsophagienne : l'œsophage après un trajet normal jusqu'à la partie moyenne de la trachée thoracique s'arrête en un cul-de-sac 1,5 cm plus bas, on voit naître la deuxième portion de l'œsophage de la face postérieure de la trachée.

II - Au niveau de l'abdomen :

- la paroi est normale,
- l'ombilic est d'aspect habituel, mais il n'existe qu'une seule artère ombilicale,

A l'ouverture :

- le foie est volumineux, mais de morphologie normale,
- l'appareil digestif ici est en place, mais présente de graves anomalies comportant :
 - . une atrésie duodénale, la région pylorique hypertrophiée se terminant en cul de sac. Ensuite commence le duodénum au genu supérieur, sans qu'existe aucune communication entre estomac et duodénum.
 - . si grêle et colon sont normaux, il existe par contre une imperforation anale avec atrésie du canal.
 - ▼ enfin, pancréas, rate et leur vascularisation sont normaux.

Chacune de ces malformations est bien connue et s'explique par l'évolution embryologique, mais ce qui frappe, s'est la somme de ces atrésies étagées du tube digestif.

III - L'appareil urinaire :

est composé de deux reins en forme et de volume normaux.

Le pédicule rénal est haut situé. L'uretère droit est rétrocave. Vessie et terminaison urétérale sont normales.

IV - L'appareil génital :

est normal.

Tant les organes externes que le vagin, que l'utérus, les trompes, les ovaires, les ligaments larges, les ligaments ronds suivent le trajet habituel.

V - Au niveau de la tête :

existe une cyclocéphalie avec cyclopie diophtalma. nette et arhinencéphalie.

Il n'y a pas de nez, et le proboscis est de dimensions moindre que le premier cas. Il ne possède pas d'orifice, mais il est constitué de façon identique.

Bouche et mâchoires sont normales, ainsi que l'appareil auditif.

La cavité orbitaire est unique, et l'on y trouve les différents segments osseux.

Pas d'os propres du nez, pas de vomer, segment nasal des maxillaires supérieurs atrophique.

Deux globes oculaires de morphologie normale sont accolés. Ils sont situés dans le sens transversal, un droit et un gauche. Il existe deux groupes musculaires, et deux glandes lacrymales.

L'innervation se fait par deux nerfs optiques qui sont accolés dans la portion intra-crânienne. Les nerfs oculo-moteurs III, IV, et VI sont normaux. Le système nerveux présente une morphologie semblable à celle du cas précédent, nerfs crâniens normaux.

Mésencéphale et rhombencéphale normaux, aspect embryonnaire du prosencéphale avec vésicule cérébrale unique au cortex mince, sans structure médiane.

Pas de faux du cerveau, pas de nerfs olfactifs.

LE TROISIEME CYCLOPE

Le troisième cyclope, de sexe masculin, provient de la faculté de médecine de LYON.

A - L'ASPECT EXTERIEUR :

- Au niveau de la tête :

Il s'agit d'un cyclocéphalien monophthalme, sans proboscis.

On note la présence d'une fente labiale totale et palatine incomplète, l'ensemble réalisant l'aspect d'un stomocéphale.

Il existe une paupière médiane avec des cils et au dessus une ligne continue qui s'étend transversalement sur toute la largeur de la face, avec des sourcils.

La langue a un aspect normal. Il n'y a pas de fausses nasales.

On constate aussi de grosses malformations de l'oreille externe :

- les pavillons sont en situation externe, à proximité de la région malaire, surtout à gauche.
- il n'y a pas de conduit auditif, externe à droite.

Enfin la forme du crane est très anormale ; nous en avons établi les mensurations :

- périmètre cranien : 24,5 cm
- hauteur menton-vertex : 10,5 cm
- diamètre transversal : 7,5 cm
- diamètre occipito-frontal : 8,5 cm

Par ailleurs, on ne constate aucune malformation sur le reste du corps, en particulier pas de polydactylie.

B - LA DISSECTION SYSTEMATIQUE :

I - Le thorax :

- la paroi est normale
- les poumons sont normaux
- le diaphragme également
- l'oesophage est normal, pas d'atrésie,
- le coeur ne présente pas ici d'anomalie. Toutefois, on note la persistance d'un canal artériel.

II - l'abdomen :

- la paroi est normale.

- Il existe deux artères ombilicales,
- l'appareil digestif, le foie, la rate, le pancréas sont normaux.

III - L'appareil urinaire :

- les deux reins sont de forme et de volume normaux. Ils sont à même hauteur.
- les surrénales, les urètres, la vessie et la terminaison urétérale ne présentent rien de particulier.

IV - L'appareil génital :

est normal.

V - Au niveau de la tête :

Sous la paupière unique dont nous avons parlé précédemment existe un amas graisseux et musculaire dans lequel se trouve probablement un releveur de la paupière supérieure.

Il semble exister deux glandes lacrymales dont une très nette à droite avec un canal.

On voit également deux muscles volumineux qui semblent être des droits externes.

Il n'y a pas de globe oculaire nettement formé. Une seule orbite.

Au niveau du cou, il existe un corps thyroïde normal, ainsi que l'axe jugulo-carotidien, les pneumogastriques et les muscles.

La dissection du crâne nous montre d'abord des anomalies du squelette.

L'os frontal est ogival avec un rebord orbitaire unique, sans la moindre ébauche d'épine nasale.

L'occipital est à peu près symétrique du frontal et a la même forme.

Il n'y a qu'une fontanelle située entre l'occipital et les deux paritéaux.

A l'ouverture de la boîte crânienne, on découvre un aspect distendu du cortex, très mince, recouvrant de cavités étendues, rappelant l'aspect rencontré dans l'hydroencéphalie.

La constitution du cerveau est caractéristique de la cyclopie :

- on voit une seule vésicule cérébrale, avec peu de circonvolutions.
- le cerveau est normal,
- la loge cérébelleuse paraît plus libre que la loge cérébrale qui est le siège de nombreuses adhérences.
- on note que la fosse cérébrale postérieure est très importante, par rapport au reste de la cavité crânienne.
- il n'y a pas de rhinencéphale, pas de nerf olfactif, pas de lame criblée de l'ethmoïde.
- les structures médianes sont normales : thalamus en particulier.
- l'hypophyse est présente dans la selle turcique.
- on aperçoit entre les couches optiques, un orifice en entonnoir dirigé vers l'arrière qui correspond à l'aqueduc de Sylvius, aboutissant dans le quatrième ventricule qui est normal.
- on aperçoit également deux sinus caverneux avec deux carotides internes, mais leurs divisions se font en ramifications minces, difficiles à caractériser.
- le IV est présent, bien visible. Il y a un seul canal optique.
- il n'y a pas d'ethmoïde mais on voit très bien les petites et les grandes ailes du sphénoïde. On résèque les petites ailes pour aborder la cavité orbitaire : on constate la présence d'un nerf optique et d'une ébauche oculaire.
- on retrouve les autres nerfs crâniens, en particulier le V, le VII et le VIII, qui sont normaux, mais les autres sont plus difficiles à individualiser.

LE QUATRIEME CYCLOPE

La dernière observation qui nous vient de la Réunion est malheureusement incomplète car seul l'encéphale a été conservé.

I - Morphologie générale du cerveau :

Conforme à la description classique de tels monstres :

- la partie basse du tronc cérébral est morphologiquement normale :
 - . bulbe
 - . protubérance
 - . cervelet.
- tout le reste (prosencephale) est le siège d'importantes modifications.

L'élément supérieur se présente sous la forme d'une vésicule cérébrale unique, convexe extérieurement, échancrée à sa partie antérieure, parcourue par diverses circonvolutions dont l'une importante, latérale, est indiscutablement une ébauche de sylvienne. L'ensemble a un aspect en fer à cheval à ouverture dirigée en avant.

Sous cette vésicule cérébrale qui représente indiscutablement la télencéphale, on trouve un cône de tissu nerveux, qui correspond également au diencephale, et qui forme l'élément de transition avec le reste du tronc cérébral.

- Vu par sa face antérieure, ce diencephale est d'aspect tourmenté, irrégulier.
- Vu par sa face postérieure, après ouverture du ventricule supérieur unique, par la fente de BICHAT, on distingue deux masses arrondies au dessus de deux masses rouge sombre, à la surface desquelles on croit distinguer une ébauche de tubercules quadrigumeaux et des bandelettes optiques.

II - Le système vasculaire :

Il est représenté à la surface de tout l'encéphale, par des éléments qui dérivent uniquement du tronc basilaire:

- artères cérébelleuses normales,
- artères choroidiennes et cérébrales postérieures, à très riche distribution.
- artères cérébrales antérieures, également très développées.

Il n'y a aucun élément rattachable au système carotidien, si ce n'est un vaisseau situé dans la scissure de Sylvius, sur un plan sus jacent, aux artères, mais qui est peut-être une grosse veine.

III - Détail des différents nerfs craniens :

- Le nerf olfactif n'est pas retrouvé (arhinencéphalie).
- Les nerfs optiques sont issus d'un pédicule médian unique, qui semble être en rapport avec les formations entrevues latéralement et en arrière, interprétées comme étant les bandelettes optiques et en système corps genouillés - tubercules quadrijumeaux.
Il semble donc s'agir d'un véritable chiasma.
- le III est parfaitement net, issu du sillon pédoculo pro-tubérantiel, à sa place normale.
- le IV n'est pas identifié, sans doute en raison de sa ténuité,
- le V est très visible.
- le VI n'est pas retrouvé, probablement pour les mêmes raisons que le IV.
- le VII et le VIII sont très visibles.
- on croit également parfaitement distinguer les origines des quatre dernières paires, qui sont normales.

IV - L'appareil oculaire:

Il est constitué par un globe unique. Sur sa face antérieure on distingue très nettement une double ébauche de chambre antérieure.

Sur la face postérieure, la dissection permet de distinguer les points d'entrée des deux nerfs optiques.

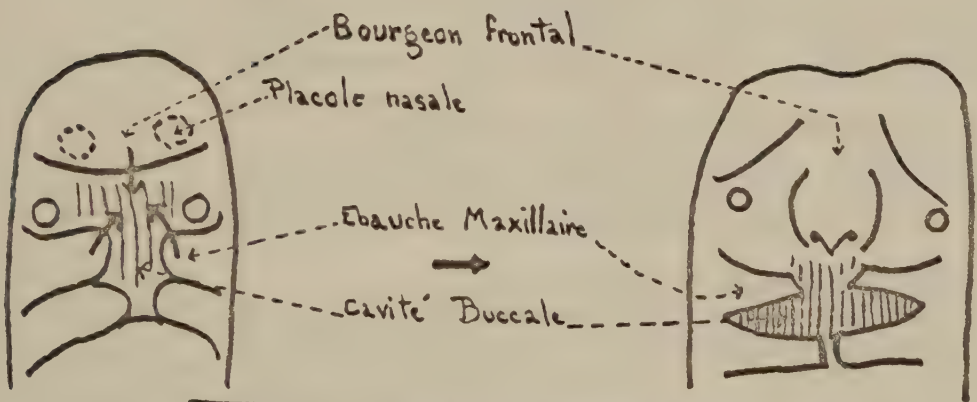
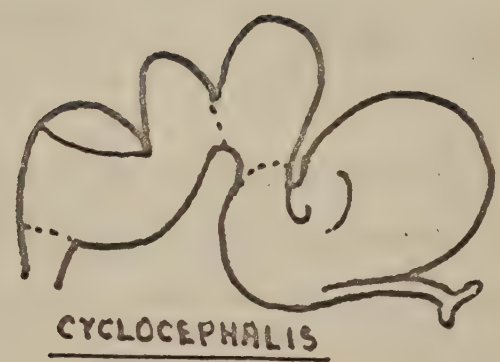
En outre à la périphérie, on trouve les insertions de six muscles, qui semblent faciles à identifier, sauf pour les deux médians.

EMBRYOLOGIE

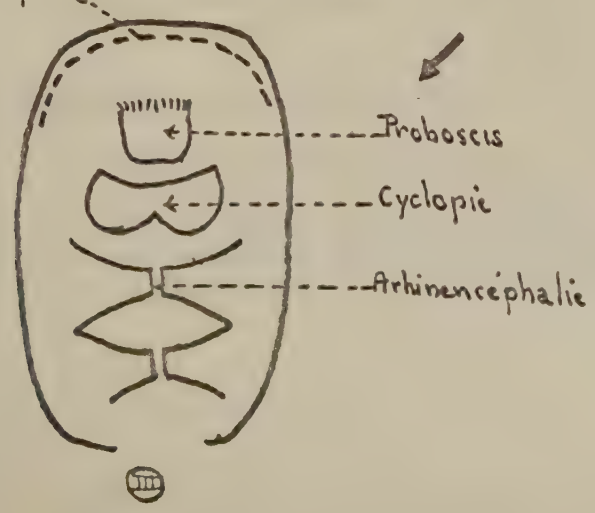
mésencéphale } NORMAUX
rhombencéphale }
prosencephale embryonnaire



EVOLUTION DU
SYSTEME NERVEUX



EVOLUTION DES EBAUCHES FACIALES



RAPPEL DE L'EMBRYOLOGIE NORMALE DE LA FACE ET DE LA PARTIE CEPHALIQUE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

Phénomènes primordiaux - gastrulation

Le disque embryonnaire didermique (I4-I6 jours) est composé de deux couches cellulaires superposées.

- superficiellement l'ectoblaste primaire (ainsi dénommé car il comprend encore à ce stade le matériel destiné à former l'ectoblaste et la chordo-mésoblaste)
- en dessous l'entoblaste

Le feuillet superficiel du disque comporte deux territoires présomptifs :

- l'un antérieur central ou territoire ectoblastique avec une longue zone neuroblastique
- l'autre postérieur ou territoire chordo-mésoblastique.

La mise en place du chordo-mésoblaste va maintenant s'effectuer (I5ème au I8ème jours)

A la partie postérieure du disque et sur son axe, on voit apparaître une ligne sombre : la ligne primitive terminée à sa partie antérieure par un renflement : le noeud de HENSEN. De ce noeud, un prolongement s'étend vers l'avant : c'est le prolongement céphalique.

En même temps que ce prolongement s'étend vers l'avant, la ligne primitive se raccourcit et ainsi recule le noeud de HENSEN, vers l'extrémité postérieure du disque. Ces aspects correspondent à la mise en place du chordo-mésoblaste.

La ligne primitive et le noeud de HENSEN correspondent à l'invagination des éléments du feuillet superficiel qui vont donner le chordo-mésoblaste. Ces mécanismes aboutissent ainsi à la mise en place de trois feuillets :

- l'ectoblaste
- le chordo-mésoblaste
- l'entoblaste

Formation de la gouttière nerveuse

L'ébauche encéphalique apparaît vers le I7ème - I8ème jour aux dépens de l'ectoblaste de la région dorso médiane de l'embryon, en avant du noeud de HENSEN : épaissement de l'ectoblaste qui correspond à la plaque neurale (induite par le système chordal). Cette plaque en se creusant donne la gouttière nerveuse. Les bords de la

gouttière vont se souder et on aboutit à la formation du tube neural isolé sous l'ectoblaste vers le 22ème jour. Les extrémités de ce tube, les neuropores antérieur et postérieur se ferment en dernier, l'antérieur s'obstruant en lameterminale.

Au début, simple dilatation en forme de vésicule de la partie antérieure du tube neural, l'encéphale montre bientôt trois renflements ou vésicules qui sont d'avant en arrière :

- la prosencéphale
- le mésencéphale
- le rhombencéphale

qui se continue en arrière avec le tube médullaire.

De ce stade à trois vésicules on arrive rapidement au stade à cinq vésicules :

- le prosencéphale se scinde en télencéphale et diencéphale médian (3ème ventricule)
- le rhombencéphale se scinde en myélencéphale et métencéphale.

Le télencéphale va donner les hémisphères cérébraux par deux évaginations latérales : les vésicules hémisphériques.

La vésicule télencéphalique est rapidement incorporée dans ces deux hémisphères qui se trouvent ainsi directement en communication avec le diencéphale. Les orifices de communication sont les deux trous de Monro.

Les vésicules hémisphériques subissent un enroulement d'abord en arrière puis en bas et en avant créant dans l'ouverture du fer à cheval ainsi décrit, la scissure de Sylvius.

Le diencéphale émet les ébauches oculaires vers le 22ème jour, puis l'épiphyse au niveau de son toit et l'hypophyse au niveau de son plancher.

Formation de l'appareil visuel

L'ébauche optique est très précoce : elle apparaît avant même la fermeture de la gouttière encéphalique comme deux évaginations latérales de la base du cerveau antérieur (18ème jour). Les vésicules optiques ; ce sont des vésicules creuses reliées par des pédicules creux à la cavité cérébrale.

Plus tard, lors de la division du cerveau antérieur, ces vésicules optiques primaires sont rattachées à la paroi ventrale antérieure du diencéphale, par les pédicules optiques (26ème jour).

Les vésicules se dirigent sous l'ectoderme de l'extrémité céphalique de l'embryon qui à leur niveau s'épaissit en placode cristallinienne. Puis cette plaque épaissie se déprime en une invagination sacculaire, qui se ferme et s'isole de l'épiblaste superficiel : la vésicule ainsi formée est la vésicule cristallinienne située en avant de la cupule optique et enchassée dans sa concavité. En avant l'épiblaste superficiel se referme, il donnera à l'épithélium antérieur, de la cornée.

Formation de l'appareil olfactif

Les ébauches olfactives apparaissent vers le 36ème jour à la face inférieure du télencéphale de part et d'autre et légèrement en avant du neuropore antérieur à peine fermé et donneront les bulbes et tractus olfactifs. Elles se présentent sous l'aspect de deux plaques d'épiblaste épaissi : les placodes olfactives.

Puis il se produit une dépression de la placode par invagination et épaississement du mésenchyme des régions adjacentes : ainsi se forme la gouttière olfactive. De part et d'autre de la fossette il se produit un soulèvement et l'on distingue : un bourrelet externe, le bourgeon nasal externe et un bourgeon nasal interne. Ces fosses olfactives s'approfondissent en cavités verticales dont la voûte se trouve tournée vers l'encéphale.

Ainsi le système optique, le rhinencéphale, les formations hémisphériques paires, dépendent de la partie toute antérieure de la gouttière neurale.

Développement de la face

Toute la face va se développer autour du stomodéum ou bouche primitive.

C'est une grande dépression transversale qui apparaît à la partie antérieure et ventrale de la région céphalique, dès que celle-ci se modèle.

Les parois et l'ouverture du stomodéum sont circonscrites par une série de cinq saillies désignées sous le nom de bourgeons :

- en haut le bourgeon frontal.
- en bas les extrémités inférieures du premier arc branchial droit et gauche ou bourgeons maxillaires inférieurs.
- latéralement deux saillies, les bourgeons maxillaires supérieurs.
- les fausses nasales vont évoluer à la face inférieure du bourgeon frontal, à droite et à gauche.
- la partie de l'ectoderme et du mésodermes située entre ces deux ébauches s'appelle le bourgeon frontonasal.

Ultérieurement les bourgeons maxillaires vont se rapprocher l'un de l'autre, alors que le bourgeon frontonasal s'étire vers le bas, sur la ligne médiane pour atteindre le palais.

Les ébauches oculaires sont alors en position très latérale et l'extension vers la ligne médiane des bourgeons maxillaires (34ème - 40ème jour) a pour conséquences une translation vers l'avant des ébauches oculaires et une fermeture de l'angle orbito-axial.

Parallèlement à la division du bourgeon frontonasal se fait le cloisonnement de la bouche primitive par l'apparition d'une cloison médiane nasale provenant d'un bourgeonnement de la face inférieure du bourgeon frontonasal. Cette cloison va venir s'unir en bas, à la ligne de réunion antéropostérieure des maxillaires supérieurs.

En définitive les os entrant dans la constitution des fosses nasales et des parois de l'orbite dérivent tous soit du bourgeon frontonasal soit des processus maxillaires.

Le bourgeon nasal interne donne la partie antérieure de la cloison nasale et l'os intermaxillaire. Le bourgeon nasal externe donne les os propres du nez et l'onguis, l'apophyse orbitaire et sphénoïdale du palatin, la portion interne du maxillaire supérieur, jusqu'à la paroi interne de l'orbite.

Quant à la cloison nasale, elle donne la lame perpendiculaire de l'éthmoïde, le cartilage de la cloison et le vomer.

Les bourgeons maxillaires donnent le massif externe du maxillaire supérieur et les os malaïres.

EMBRYOLOGIE EXPERIMENTALE ET TERATOGENESE EXPERIMENTALE

C'est à GEOFFROY SAINT-HILAIRE (1822), puis à son fils Isidore GEOFFROY SAINT-HILAIRE (1832) que l'on doit l'idée d'une tératogénèse expérimentale. Et au XIXème siècle se sont multipliées les expériences pour découvrir le déterminisme de la cyclopie.

Plusieurs problèmes en effet se posent :

- à quel stade du développement embryonnaire se produit la malformation initiale ?
- en quel point précis du territoire nerveux se situe l'anomalie ?
- par quel mécanisme arrive-t-on à la malformation terminale ?

Nous avons vu que la malformation la plus importante porte sur le développement du cerveau antérieur ; la présence d'un téléncéphale non séparé en deux hémisphères signifie qu'il y a eu fusion des deux vésicules téléncéphaliques sur la ligne médiane ou qu'il s'est produit un arrêt de développement avant la complète scission de ces vésicules, c'est-à-dire avant la quatrième semaine.

Dès 1832, Isidore GEOFFROY SAINT-HILAIRE avait émis l'idée que la cyclopie était une malformation précoce.

C'est DARESTE qui, le premier, obtint en 1899 un cyclope chez un embryon de poulet.

Mais les premières expériences ont consisté en modifications d'incubation, en piqûres de la région cérébrale antérieure et en ligatures. Aucune étude n'a permis d'obtenir régulièrement une monstruosité donnée.

LEWIS le premier, en 1904 obtient des cyclocéphales par la piqûre de la région antérieure de l'écusson embryonnaire, chez le poisson.

STOCKART en 1909 utilise le chlorure de magnésium pour produire des cyclopes chez les poissons.

LEPLAT et 1919 utilise le chlorure de lithium chez les batraciens.

Puis SPEEMAN en 1918 découvre le phénomène de l'induction embryologique.

MONGOLD en 1929 montre que :

- la plaque préchordale ou inducteur archencéphalique permet

- la différenciation du prosencéphale.
- la partie céphalique de la corde induit la formation du rhombencéphale.
- la partie restante de la corde organise la moelle tronc caudale.

D'où la question qui se pose : la cyclopie est-elle due à l'atteinte directe de l'ébauche nerveuse ou à l'atteinte de l'inducteur ?

ADELMAN en 1929 et MONGOLD en 1931 provoquent la cyclopie chez le triton, par excision de la portion préthoracale du toit de l'archentéron.

Enfin, il faut faire une place à part, aux travaux d'Etienne WOLFF 1933.

Cet auteur a utilisé la technique des irradiations et la microchirurgie.

Il est possible d'obtenir les plus importantes malformations faciales et notamment la cyclopie, par des irradiations pratiquées à différents niveaux, sur des embryons d'âge déterminé. L'auteur peut à coup sûr obtenir des poulets cyclopes en irradiant au stade de 3 à 12 somites, la zone transversale comprenant l'ébauche du proencéphale. En faisant varier dans les limites de cette zone, la localisation, l'étendue et l'intensité de l'irradiation, on peut produire à volonté, les différents types connus de cyclopes. Les radiations provoquent la cyclopie à condition qu'elles soient suffisamment intenses et appliquées avant que les ébauches du télencéphale ne soient différenciées.

L'auteur conclut : "la cyclopie résulte de la lésion de l'ébauche du prosencéphale et en même temps de l'ébauche du bourgeon frontal" et "l'intervention doit être pratiquée sur de très jeunes stades avant le début de la différenciation des ébauches visées. La cyclopie complète ne peut être obtenue au stade où les vésicules optiques commencent à apparaître morphologiquement, même sous l'aspect d'un renflement et où une ébauche figuée, celle du prosencéphale tend à les séparer". Or l'apparition des ébauches ventriculaires se fait un peu avant la fermeture de la gouttière médullaire et après l'apparition des fossettes optiques qui se situe au milieu de la troisième semaine (stade 7 à 9 somites).

Où se situe l'anomalie ?

On a vu que WOLFF obtient des cyclopes par des irradiations localisées sur l'ébauche du prosencéphale des jeunes embryons de poulet. KANTOR élève de WOLFF reprend les travaux de celui-ci et par la même technique précise les conditions d'obtention de la cyclocephalie et de l'archinencéphalie.

STOCKART, LEPLAT déduisaient aussi que l'action de l'agent perturbateur s'exerçait sur les éléments de la plaque médullaire, les cellules du neurectoblaste.

Pour LEHMAN, les produits chimiques utilisés par les auteurs inhibent la plaque chordale en tant qu'inducteur.

C'est l'opinion d'ADELMAN et MONGOLD qui par microchirurgie enlèvent la plaque préchordale d'embryons d'amphibiens et obtiennent des cyclopes.

Finalement pour MONGOLD et LEHMAN, ces opinions ne sont plus contradictoires, ces auteurs estimant que la cyclopie est le résultat d'une réaction de deux éléments, centre organisateur préchordal et plaque médullaire, qui peuvent être altérés séparément ou en combinaison.

LEPLAT en 1958 se range à cette dernière opinion : "Les malformations du prosencéphale et de l'appareil oculaire s'expliquent par une altération et de l'organisateur et du neuroblaste induit, séparément ou en combinaison, variable dans sa réciprocité".

En conclusion, la cyclopie résulterait de l'altération du centre organisateur préchordal et de l'extrémité antérieure de la plaque neurale, cette altération portant isolément sur l'un ou l'autre centre soit en association, au moment où les fossettes optiques ne sont pas encore différenciées, c'est-à-dire avant la troisième semaine ou avant que l'embryon n'atteignent 18 mm.

MECANISME DU DEVELOPPEMENT

Pour expliquer comment l'anomalie primitive évolue finalement jusqu'à la monstruosité, de nombreuses théories ont été imaginées qui divisent encore les auteurs à l'heure actuelle.

Théorie de la fusion :

C'est la théorie la plus ancienne que l'on doit à MECKEL (1826). Il voit dans l'existence d'un oeil médian, la preuve de la fusion entre les parties similaires, par absence du développement de structures médianes qui les séparent normalement.

Isidore GEOFFROY SAINT-HILAIRE reprend cette théorie (1832) et considère la cyclopie comme une malformation secondaire à l'atrophie du squelette nasal et de l'ethmoïde. Il caractérise ainsi la genèse de la cyclopie : "atrophie de la région moyenne, rapprochement ou même fusion des parties latérales, tel est le double caractère que nous allons voir empreint, mais à des degrés inégaux, sur toutes les parties de la tête, depuis le crâne et l'encéphale jusqu'aux mâchoires et la bouche".

Cette théorie est reprise par DARESTE en 1890, qui conclut: "la cyclocéphalie résulte d'un arrêt de développement de la vésicule cérébrale antérieure, arrêt qui permet aux ébauches oculaires de se fusionner".

FERRE (1893), D. VAN DUYSE et VAN HIPPEL (1900) aboutissent aux mêmes conclusions en expérimentant sur des oeufs d'amniotes.

De même LEWIS (1904) qui le premier réalise les expériences sur des oeufs de poissons, par méthode directe et SPEEMAN en 1912 par ligature d'oeuf de tritons, acceptent cette théorie.

WOLFF en 1935 qui nous l'avons vu utilise l'irradiation par les rayons X, pense que la cyclopie est le résultat de l'arrêt du développement de l'ébauche du prosencéphale et du bourgeon frontal et KANTOR élève de WOLFF précise l'évolution tératogénique de la cyclopie :

- arrêt du développement du prosencéphale et du processus frontonasal.
- rapprochement des ébauches latérales par agénésie du tissu médian.
- coalescence des ébauches latérales pour former un seul organe médian.

Et WOLFF en 1950 écrit :

"Dans tous les cas où une ébauche axiale est éliminée assez tôt pour que les ébauches des organes paires et symétriques n'aient pas encore commencé leur différenciation, celles-ci peuvent se fusionner et donner un organe impair et médian de volume double, mais de proportions harmonieuses".

Pour POLITZER (1952) et Ida MAN (1957), la cyclopie consiste dans la suppression des structures médianes en relation avec l'appareil nasal et la partie antérieure du prosencéphale. Les deux orbites se fusionnent en une seule cavité, puisqu'il n'y a plus de septum nasal, ni d'ethmoïde.

Théorie de l'absence de division :

Les partisans de ce mécanisme admettent que c'est la cyclopie qui est le résultat de la déficience initiale, par arrêt de développement de l'ébauche oculaire au moment où celle-ci est encore unique, médiane et indéterminée.

C'est HUSCHKE qui en 1832 émet le premier cette hypothèse reprise par STOCKARD en 1919.

LEPLAT (1914) qui expérimente sur des embryons de *Rana Fusca* en faisant agir une solution de chlorure de lithium conclut également

que l'ébauche oculaire est primitivement unique et médiane et que la cyclopie est le résultat d'un arrêt précocé du développement.

Mais selon KANTOR (1937) ce mécanisme de l'arrêt précocé de développement d'une ébauche oculaire est insuffisant pour expliquer tous les caractères de la malformation.

Théorie de l'aberration pure :

proposée par RABAUD en 1901.

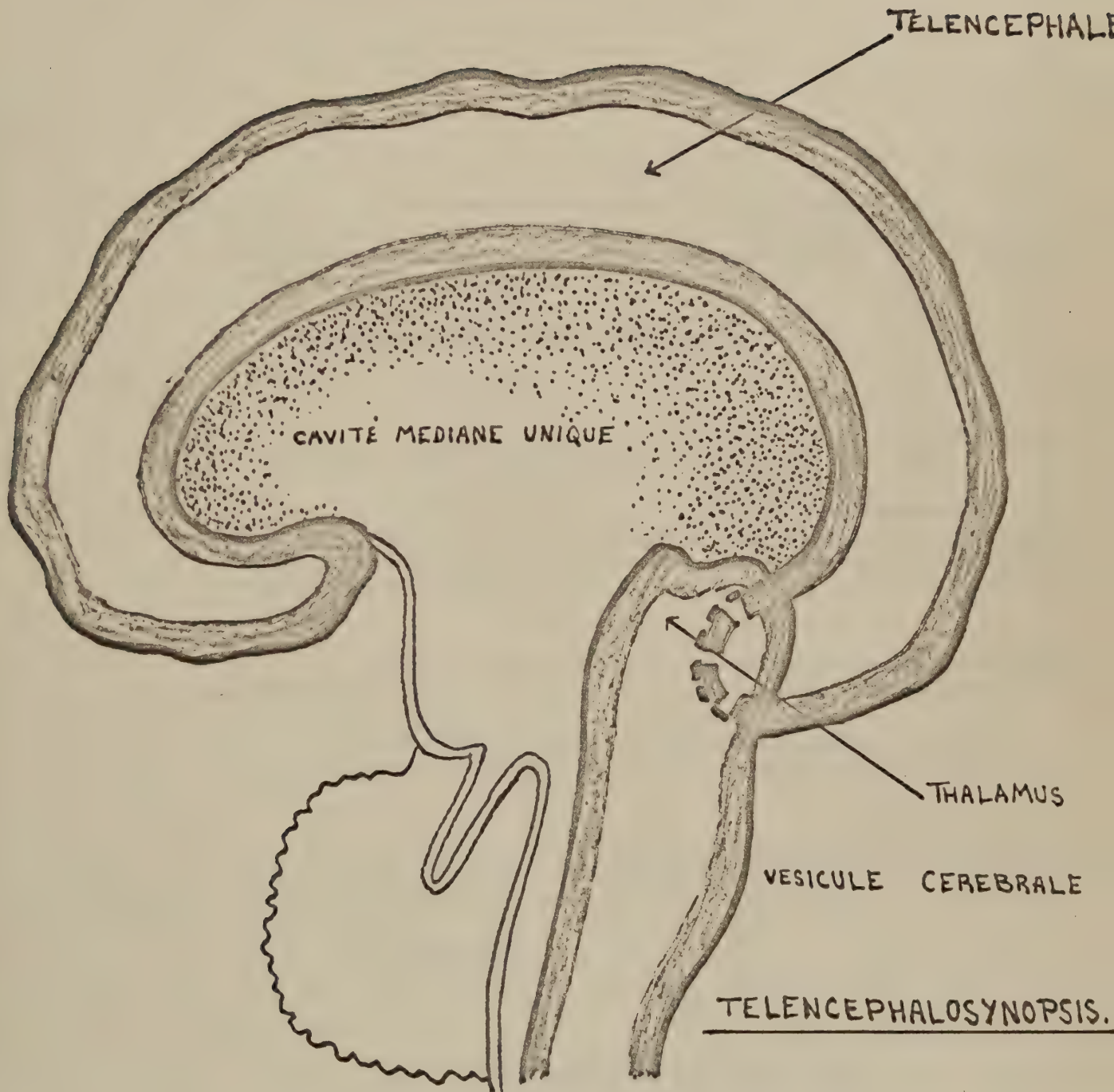
Pour lui la genèse de la cyclocéphalie n'a aucune analogie avec la formation normale.

Il fait jouer un processus spécial qui n'est point une altération simple de l'autogénèse normale, mais bien une autogénèse nouvelle.

Cet auteur est arrivé à ces conclusions après avoir examiné des embryons de poulets considérés par lui, comme étant des cyclo-céphales.

La majorité des auteurs repousse cette théorie.

CYCLOPIE ET MALFORMATIONS ASSOCIEES



SCHEMA D'UNE COUPE SAGITALE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL.

Le mésencéphale et le rhombencéphale sont normaux alors que le prosencéphale a conservé l'aspect embryonnaire d'une vésicule unique, avec absence de structure médiane.

(Schéma d'après Louis DURAND).

Il nous semble utile maintenant d'établir un bilan des malformations rencontrées. Pour cela, nous distinguerons séparément les malformations encéphaliques en général, bien connues, et les autres malformations, sur lesquelles les auteurs ont peu insisté.

I - CYCLOPIE ET MALFORMATIONS ENCEPHALIQUES :

A - Télencéphale :

Le cerveau est constitué par une masse indifférenciée, en forme de fer à cheval, à convexité antérieure et sans sillon.

A l'intérieur on trouve une cavité unique correspondant aux deux ventricules latéraux et parfois en plus au troisième ventricule. Ce ventricule impair peut être le siège d'une hydropisie parfois assez importante pour occuper la plus grande partie de la cavité crânienne (SCHWALBE).

Parfois un kyste dorsal grossi par l'hydropisie, s'attache antérieurement au télencéphale et communique avec le ventricule.

Toute trace de bilatéralité a donc disparu : hémisphères, formations inter-hémisphériques : trigone, corps calleux, séphum, lucidum.

Les noyaux centraux sont mal formés et plus ou moins fusionnés. Histologiquement le degré de différenciation cellulaire du télencéphale correspond à celui d'un fœtus de 3 à 4 mois.

B - Diencéphale :

Les couches optiques sont fusionnées et soudées à l'hypothalamus.

L'épiphyse et l'hypophyse sont soit absentes, soit présentes.

Au niveau de la base du diencéphale selon MARBURG, il existe une masse formée de tissu conjonctif lâche, avec de nombreux et larges vaisseaux entourés de cellules gliales. Cette masse, médiane, s'étend depuis la région du chiasma, à la base du lobe frontal et est flanquée latéralement de méninges épaissies qui se continuent sans transition

avec elle, (l'auteur fait jouer un rôle à cette formation, dans son interprétation de la tératogénèse).

C - Rhinencéphale :

Il est absent le plus souvent. Les nerfs olfactifs, bulbes, bandelettes, corps calleux, septum lucidum et trigone manquent.

Pour ROUX Cl., dans la cyclocéphalie, les nerfs olfactifs existent, mais au lieu d'aller au cerveau, ils forment une sorte de névrome unique au dessus de l'ethmoïde. Les fibres sont bien conservées chez l'animal, mais chez l'homme où l'évolution a été plus longue, elles dégénèrent et sont remplacées par des cellules gliales, de même disposition. L'absence d'arrivée au cerveau dans les deux cas explique l'absence de bulbe olfactif.

AUROUX M. a cherché l'existence d'un cortex olfactif de type bulbaire à la face ventrale d'un cerveau cyclocéphale humain. Pour lui sa présence indiquerait que la différenciation bulbaire existe et qu'il ne manque qu'une influence extérieure, l'afférence des nerfs olfactifs, pour que le bulbe se réalise. Cette présence, jointe au fait que les autres cortex existent ainsi que leurs principaux dérivés tendrait à montrer que le cerveau cyclocéphale possède comme les autres, l'ensemble des différenciations fondamentales qui s'effectuent indépendamment de toute sollicitation extérieure.

D - Les voies optiques :

La rétine dans un cyclope monophthalme est formée de deux moitiés dérivant de l'oeil droit et gauche. Le nerf optique est également formé par la réunion de deux moitiés : on peut voir en effet à un examen histologique, dans ce cordon unique, deux trousseaux de fibres nerveuses. Le chiasma optique est en général absent de même que les bandelettes.

Au niveau du diencéphale les couches optiques sont très souvent fusionnées également. La base du diencéphale échappe à toute description. A la place des tubercules mamillaires, de l'espace perforé, on trouve une masse piriforme dont la pointe prolonge le nerf optique unique. Souvent on voit, sur les côtés externes de cette masse, deux cordons blanchâtres qui font suite au nerf optique, ce sont les tractus optiques.

E - Le mésencéphale et le rhombencéphale

ne présentent pas en général de malformations importantes.

Il peut aussi exister d'autres vices de formations : au niveau de la moelle épinière notamment (observation de NAEGELE, LEONAWA,

ERNST). Elles doivent être en général, considérées comme accidentelles.

Les nerfs craniens, du trois au douze sont habituellement en place. Mais il faut aussi noter que le moteur oculaire commun et le pathétique peuvent manquer.

Quant à la vascularisation cérébrale, elle est en général anormale. Il y a un déséquilibre entre le système vertébro-basillaire qui est souvent normal et le système carotidien qui est diminué. On peut voir une prédominance d'un côté ou d'un autre.

II - CYCLOPES ET AUTRES MALFORMATIONS SOMATIQUES.

Nous avons vu dans le chapitre d'embryologie que la cyclopie était une malformation extrêmement précoce, se situant bien avant le début de l'organogenèse. Il paraît donc normal de penser que ces monstres vont présenter de nombreuses anomalies au niveau des différents appareils et organes.

En fait, les cas de cyclopies connus font souvent état de malformations en particulier cardiaques, génitales, depolydactylies..., mais il est rare d'en trouver des études détaillées. Nous nous sommes donc attachés à en faire une revue la plus complète possible. Malheureusement notre quatrième observation ne nous apportera rien à ce sujet et nous avons pu remarquer que le troisième cyclope présentait peu de malformations associées.

A - Au niveau des organes des sens et de la face :

Nous ne reviendrons pas sur l'arhinencéphalie qui a été étudiée par ailleurs.

Au niveau de l'appareil de l'audition, les anomalies portent surtout sur l'oreille externe, en particulier la forme des pavillons, et sur le conduit auditif externe. Nous avons d'ailleurs vu de telles malformations dans une de nos observations (la troisième). Au niveau de l'oreille moyenne et interne, il n'y a rien de particulier.

La bouche : sur les quatre cyclopes que nous présentons, trois possédaient un orifice buccal normal. En fait on rencontre parfois une fente de la lèvre supérieure (LOUIS - KUNDRAT) comme chez notre troisième sujet) ; cette fente se présente comme une encoche cicatricielle intéressant la gencive supérieure, mais ne créant pas de solution de continuité au niveau du palais. Parfois la bouche est réduite à un orifice punctiforme (Mme TRILLAT MONOD) ou même absente (stomocéphales)

B - Au niveau de l'appareil digestif :

- L'oesophage peut-être le siège d'atrésies (notre deuxième observation), il peut exister une fistule trachéo-oesophagienne

ou les deux associées, les différents types d'atrésies pouvant s'observer. Il a été signalé des agénésies du diaphragme ou des hernies.

- Au niveau de l'estomac se voient des atrésies, en particulier à partir de la région pylorique et au niveau du duodénum (notre deuxième observation - cas de SIVAN).

- Les intestins présentent souvent des défauts de rotation, ce qui est banal, mais également des atrésies (deux de nos observations).

- Enfin des imperforations anales ont été décrites ainsi que des absences de vésicule biliaire.

C - Au niveau de l'appareil respiratoire :

Il n'est pas signalé d'anomalies, sauf dans la conformation des scissures, ce qui n'a aucune conséquence grave.

D - Au niveau de l'appareil circulatoire :

Les malformations sont ici nombreuses et graves et il semble qu'elles soient en cause souvent dans la léthalité des monstres.

- Pour le cœur il y a persistance d'une communication interauriculaire dans la plupart des cas : ainsi deux de nos cyclopes en présentaient une, réalisant ainsi un sinus veineux unique. Les communications interventriculaires sont fréquentes : DUPREY, dans sa thèse (1966) en cite un cas.

- Au niveau des vaisseaux, on note la persistance d'un canal artériel, des atrésies aortiques. Nous avons vu que le système carotidien était souvent atteint. Un de nos cyclopes ne présentait qu'une artère ombilicale et on a trouvé également une vascularisation rénale particulière : deux artères rénales à droite, trois à gauche, dont une polaire inférieure.

La persistance des veines cardinales est une autre hémistérie décrite fréquemment : soit exceptionnellement la persistance du système embryonnaire avec quatre veines cardinales associé à un sinus veineux unique. En général il s'agit simplement de l'existence de deux veines caves supérieures.

E - Au niveau de l'appareil génital :

C'est ici le lieu de prédilection des malformations. Nous noterons tout d'abord la plus grande fréquence des cyclopes de sexe féminin : huit sur dix d'après DUPREY.

- chez les males, les anomalies sont l'absence des vésicules séminales et des canaux déférents, en plus de l'ectopie testiculaire qui est banale.

- chez les cyclopes de sexe féminin, ce ne sont pas tant les glandes, ovaires en particulier qui sont touchés, que l'appareil reproducteur : utérus et vagin.

On rencontre des bifidités génitales mais parfois c'est une atrophie d'un héli-utérus réalisant un utérus unicorne. En somme deux types de malformations tout à fait opposés ont été constatés : dans le premier cas il s'agit de l'absence de coalescence de deux ébauches, dans le deuxième de l'agénésie d'une des ébauches. Enfin il existe des cloisonnement vaginaux.

F - Au niveau de l'appareil urinaire :

Nous trouvons surtout des malformations de position : ectopies rénales (lombaires, pelviennes) ou anomalies à type de rein unique, d'assymétries, de rein unique avec deux uretères. La vessie est souvent de type embryonnaire et il faut citer aussi l'uretère rétro-cave : mais s'agit il d'une anomalie de l'uretère ou de l'appareil circulatoire ?

G - Au niveau du squelette et des membres :

La polydactylie est une des plus fréquentes malformations rapportées. Il est même admis qu'il existe un rapport de causalité entre anomalies de la tête et celles des extrémités, les unes conditionnant les autres (BABES - TRIDON). On a objecté à cette théorie qu'il existait des cyclopes et des arhinencéphales sans polydactylie, ceci à juste raison. En outre, il faut noter que la coïncidence des deux peut aussi être due à une autre cause commune plutôt qu'à une conditionnalité réciproque. DURKAS en expérimentant sur la grenouille n'a pu fournir une conclusion plus étroite quant au fait qu'une malformation cérébrale ne conduirait corrélativement à une malformation des extrémités..

Ces monstres pouvant aussi être porteurs de spina bifida, d'anomalies du nombre et de la forme des vertèbres, mais c'est surtout au niveau du crâne que l'on rencontre des malformations fréquentes.

Les altérations sont à rapporter à l'absence du squelette nasal, de l'ethmoïde et de l'inter-maxillaire. L'orbite unique est limité par le maxillaire supérieur, le malaire, l'apophyse orbitaire du frontal ainsi que par l'aile du sphénoïde. À noter que le frontal a souvent une forme particulière : formé d'une pièce unique, il ressemble à une mitre d'évêque. Le bord inférieur de l'os présente trois segments : deux latéraux obliques en haut et en dedans et un segment médian horizontal : c'est ce que l'on a observé de façon nette dans notre observation N° 3.

Entre les maxillaires supérieurs manque l'inter-maxillaire. Les deux maxillaires sont continus. LANNELONGUE et MENARD ont trouvé

derrière ces os une étroite fente qu'ils tiennent pour un rudiment de fosse nasale. On peut d'ailleurs observer une telle disposition sur la photographie de la coupe sagittale d'un de nos sujets, mais cette cavité n'est en réalité qu'un prolongement pharyngé et non une forme nasale réduite.

Le sinus maxillaire manque. La denture du maxillaire supérieur est spéciale. Les incisives ne manquent pas dans tous les cas, mais le plus souvent on trouve une incisive médiane. MENARD et LANNELONGUE la considèrent comme résultant de la fusion des deux incisives latérales.

Enfin au niveau de la base du crane, la fosse postérieure est normale, les étages moyen et antérieur sont plats et mal séparés. Le sphénoïde est sensiblement normal, sauf le canal optique qui est unique.

Mises à part les graves altérations des pièces osseuses médianes, on ne rencontre guère, en général, de modifications des autres os du crane. Signalons que l'ossification du crâne cyclope est souvent meilleure que celle du nouveau né normal.

Ainsi on a pu voir que chez ces monstres, la cyclopie n'est qu'une malformation parmi bien d'autres. La lésion initiale étant précocce, on pouvait en réalité penser que tous les tissus dérivant du même feuillet risqueraient d'être atteints et que dans une même région, les anomalies allaient être multiples. Il est probable que ces monstres meurent, non pas à cause de leur cyclopie, mais par les grosses malformations qu'ils présentent.

On voit l'intérêt de ne plus considérer la tératologie comme un travail d'archiviste et de préparation de collections de musées, mais véritablement comme une partie scientifique aux confins de l'anatomie, de l'embryologie et des disciplines cliniques : obstétrique, pédiatrie, chirurgie infantile ainsi que la génétique. C'est de l'étude détaillée des divers appareils que peuvent sortir des éléments constituant un dossier des malformations associées. L'accumulation progressive de ces travaux peut à la longue permettre une meilleure connaissance et peut être une meilleure compréhension des mécanismes tératogènes.

ETIOPATHOGENIE

Il persiste de nombreuses incertitudes en ce qui concerne l'étiologie des malformations congénitales en général.

"Pendant longtemps les explications les plus variées ont été données au sujet de l'origine des malformations. Actuellement, malgré beaucoup de travaux, bien des points restent obscurs. Cependant, on se rend compte qu'à côté de l'hérédité il faut retenir le rôle de toute une série d'autres facteurs, parmi lesquels, il faut compter la condition de la fécondation et l'influence du milieu utérin, les infections, les carences, les intoxication et bien d'autres encore" (GIROUD 1955).

Rôle de l'hérédité /

Le rôle de l'hérédité dans une malformation doit être envisagé en se fondant sur des statistiques, une enquête étiologique familiale et actuellement sur l'étude chromosomique.

CADAREC 1867 cite le cas d'une femme atteinte de strabisme qui eut deux enfants sur cinq atteints de cyclopie.

VAN DUYSE (1898) cite une femme qui eut d'abord quatre avortements, puis deux enfants avec bec de lièvre, puis un enfant normal et enfin deux jumeaux cyclopes (TRILLAT MONOD thèse de LYON 1939).

KLOPSTOCK (1921) cite un cas où deux cyclopes se sont suivis à un an d'intervalle dans la descendance de parents consanguins qui comptaient déjà un enfant malformé et non viable, un enfant bien portant et une fausse couche de deux mois.

MURPHY (1947) a constaté statistiquement que dans les familles possédant déjà un enfant anormal, le risque d'avoir d'autres enfants malformés dans la suite était vingt quatre fois plus grand que dans une famille quelconque. Ces résultats ont incité

cet auteur et d'autres à envisager que les malformations résultent essentiellement d'une altération du patrimoine héréditaire (GIROUD).

LEPLAT 1958, cite le cas où deux cyclopes se sont suivis dans la descendance de parents consanguins qui comptaient déjà un enfant malformé et non viable, un enfant bien portant et une fausse couche à deux mois.

FRANCOIS 1958 pense que la cyclopie est une malformation héréditaire récessive et léthale.

Les caractères qui permettent de penser qu'une anomalie congénitale est d'origine génétique et de la distinguer d'une phénocopie due à des facteurs extérieurs ou du milieu ambiant, sont les suivants : "une histoire familiale plus ou moins chargée, la présence dans une même fratrie de deux ou plusieurs enfants atteints ; l'absence au niveau de la malformation de tout caractère inflammatoire ; la symétrie de l'anomalie".

Si dans certains cas on peut envisager la réalité de l'hérédité, on a pu maintes fois observer des malformations qui dérivent uniquement d'une altération expérimentale du développement par des actions purement extérieures : "elles restent limitées à l'individu mais elles sont néanmoins identiques d'aspect aux malformations génétiques" (GIROUD 1955).

On peut arguer de la difficulté de prouver chez l'homme l'hérédité d'une malformation du fait de sa faible fertilité. La difficulté est encore plus grande si l'anomalie, comme la cyclopie n'est pas viable.

L'étude chromosomique dans une telle malformation que la cyclopie serait très intéressante. Elle n'a été faite qu'une fois : le caryotype était normal.

Rôle des facteurs extérieurs :

Dans la cyclopie il est rare que le rôle d'un facteur extérieur certain puisse être retenu. Dans la plupart des cas de cyclopie connus, on ne retrouve aucun antécédent pathologique bien net.

Défectuosité des gamètes et de l'oeuf.

Selon SCHELL, seule l'irradiation des spermatozoïdes est suivie de troubles génétiques.

Pour les ovules les expériences ne semblent pas avoir prouvé une production de mutation.

En ce qui concerne l'altération de l'ovaire, MURPHY (1928) qui a noté 5 % d'enfants anormaux sur 265 cas d'irradiations antérieures à la conception, WORNER (1921) qui a vu des avortements et des retards de développement, en sont convaincus.

RUGH en 1954 montre que l'irradiation des gamètes avant la fécondation a été suivie de mort de l'embryon ou d'anomalies du cerveau antérieur et des yeux.

Le rôle des spermés anormaux est à envisager. La condition des gamètes, leur état de jeunesse ou de vieillissement, au moment même de la fécondation, a aussi une grande importance.

La fécondation tardive de l'oeuf, c'est à dire trop longtemps après sa ponte, entraîne la mort prématurée de l'embryon ou l'apparition d'anomalies (GIROUD).

Conditions locales du développement de l'oeuf et rôle de la muqueuse utérine :

Le milieu immédiat dans lequel se développe l'embryon a une importance non négligeable et notamment l'état de la muqueuse utérine.

GIACOMINI (1894) avait envisagé que l'implantation pouvait jouer un rôle considérable dans la tératogénèse.

MALL (1908) a constaté que 96 % des embryons de grossesses tubaires étaient anormaux.

SUTER et WICHSEER en 1948 confirment en notant près d'un tiers de grosses ou de petites anomalies, chez des enfants nés vivants d'une grossesse extra-utérine. L'état de la muqueuse utérine dépendant des conditions hormonales, on doit s'attendre aux répercussions consécutives à ces conditions : une insuffisance d'hormones progestatives peut-être la cause de la mort et du retard de développement ou d'une malformation : COURRIER et PART ont constaté qu'il peut se rencontrer des anomalies : spina-bifida - anencéphalie - coelosomie.

Chez la femme, la présence d'hémorragies, comme le montre CARTER en 1950, semble bien s'associer avec les troubles du développement de l'embryon.

Par ailleurs le fonctionnement de la muqueuse utérine est influencé par l'âge : il y a une augmentation du pourcentage des malformations avec l'âge de la mère.

On peut en déduire que l'action des facteurs exogènes peut être interprétée de deux façons : action directe sur les

gamètes et l'embryon mais aussi action indirecte par modification utérine (GIROUD).

Actions physiques :

DARESTE fait de la cyclopie une malformation d'origine amniotique : la pression exercée par un capuchon amniotique trop étroit sur l'extrémité céphalique de l'embryon. Mais comme le fait remarquer SCHWALBE, le moment très précoce où se produit la malformation rend le rôle de l'amnios invraisemblable et même impossible.

La centrifugation par les déplacements relatifs des constituants de l'oeuf qu'elle entraîne, s'est révélée nettement tératogène. TERREY et BRENNAN (1941) ont obtenu chez les batraciens des cyclopies.

L'abaissement ou l'élévation de la température à laquelle se développe l'embryon peut avoir d'importantes répercussions.

Ce sont surtout les radiations et spécialement les rayons X qui se sont révélés très tératogènes (premières expériences de WOLFF en 1933). Sur l'utérus gravide l'irradiation provoque soit l'interruption de la grossesse, soit l'apparition de malformations graves, chez le fœtus suivant la dose administrée et l'époque de la gestation.

Expérimentalement les radiations permettent de créer à volonté chez l'animal, telle ou telle monstrosité déterminée.

Les malformations de l'enfant après irradiation de la mère peuvent intéresser le squelette, l'oeil, le système nerveux et provoquer une déficience générale de l'état physique et mental.

Les travaux de TONDURY ont montré que pour des expositions aux rayons X, on a pu délimiter le stade critique du développement de l'embryon chez la souris : le nombre de malformations est maximum après une irradiation entre le huitième et le douzième jour du développement, date à laquelle sont mis en place les trois feuillets et où les organes embryonnaires les plus importants se différencient : tube neural, chorion, pronéphros et ébauche cardiaque.

Chez l'homme la plupart des malformations se développent à la suite d'une atteinte de l'embryon entre le vingtième et le quarantième jour de la gestation.

Actions chimiques :

L'utilisation des substances chimiques dans les recherches d'embryologie expérimentale a montré depuis longtemps leur

influence néfaste sur le développement de l'embryon.

La gamme de ces substances chimiques est très étendue. Parmi les métaux, certains se sont révélés manifestement tératogènes (plomb, sélénium, thallium).

RUBSTANNEN (1949) a obtenu des cyclopes et d'autres malformations du système nerveux, chez les batraciens, grâce à un excès de gaz carbonique et par anoxie.

Pour GENTIL (1968) qui a étudié le retentissement embryonnaire et foetal des médicaments administrés à la femme enceinte, les anomalies de développement par la chimiothérapie anticancéreuse, par la chloroquine. Les rares accidents après vitamine D ou tolbutamide ne semblent pas probants.

Rôle de l'infection :

On connaît le rôle de certaines infections sur l'embryogenèse.

Ainsi la rubéole dont le rôle a été établi par les observations de GREEG (1941). On a surtout des atteintes cristalliniennes, cardiaques et de l'oreille interne.

Parmi les embryopathies parasitaires, la toxoplasmose se situe au premier plan.

TALLAFERD et FERNANDEZ LUINA (1934) rapportent l'observation d'une femme qui sur onze grossesses mit au monde trois cyclopes, trois foetus morts et macérés, dont deux hydrocéphales. Les auteurs considèrent la syphilis dont le père est atteint, comme la cause des malformations.

L'influence des virus sur le développement foetal a fait l'objet de nombreux travaux. TONDURY montre que seuls quelques virus se sont révélés jusqu'à présent tératogènes pour l'embryon de poulet. Parmi ceux ci figurent le virus de l'influenza de type A, le virus ourlien et le virus de la peste aviaire.

Chez l'homme, seul le virus de la rubéole semble détenir un pouvoir tératogène prononcé. Les organes cibles sont le cristallin, le coeur et l'émail des dents. Ce processus pathologique est une nécrobiose qui provoque des dommages dans les organes dont l'élaboration primitive est normale. Mais on observe de plus en plus de lésions du cristallin chez des embryons dont on découvre à l'anamnèse de la mère, une atteinte d'oreillons ou d'hépatite. Par ailleurs, on a signalé des lésions cérébrales chez des embryons de trois mois dont la mère fut frappée de polyomyélite : il s'agit d'hémorragie artérielles.

Rôle des déséquilibres alimentaires :

Il semble qu'il s'agit d'une insuffisance qualitative en certaines vitamines et acides aminés indispensables à la synthèse d'enzymes. GIROUD en particulier obtient des souris cyclopes par hypervitaminose A.

Ajoutons que l'étude expérimentale révèle le plus souvent, que les carences tératogènes sont des carences de faible intensité. On peut en déduire que les déficiences maternelles peuvent passer inaperçues et qu'elles peuvent être produites facilement (GIROUD).

Interréaction entre facteurs génétiques et facteurs extérieurs :

Les facteurs génétiques et les facteurs extérieurs peuvent les uns et les autres troubler le développement, mais de plus il peut se produire des interréactions entre eux. Nombre d'exemples montrent que des éléments extérieurs peuvent modifier l'action des facteurs génétiques et vice versa.

Les facteurs extérieurs peuvent selon les cas accroître ou diminuer l'action des facteurs génétiques, modifiant le nombre et la gravité des anomalies.

En conclusion :

On ne peut affirmer à l'heure actuelle la ou les causes de la cyclopie. La démonstration de l'origine génétique ou de l'origine exogène n'est pas facile étant donné la léthalité des cyclopes, l'insuffisance de l'étude chromosomique dans cette monstruosité, la multiplicité des agents tératogènes, et l'interréaction entre les facteurs génétiques et exogènes.

CONCLUSIONS

La cyclopie, qui apparaît comme un caractère visible de la cyclocéphalie est habituellement envisagée de façon isolée. En réalité cette monstruosité réalise non seulement une atteinte malformative des éléments visibles de la face, mais intéresse aussi les centres nerveux dont la partie télencéphalique demeure au stade embryonnaire de vésicule cérébrale unique.

Cette malformation est indissociable des modifications de l'appareil de l'olfaction qui est pratiquement absent, non seulement au niveau des organes extérieurs (absence de nez et de fosses nasales) mais aussi pour les voies de conduction et de réception (arhinencéphalie).

La dissection de quatre cyclopes nous a permis d'étudier ces différents caractères dont l'association plus ou moins variable permet de distinguer diverses catégories de cyclopes. Mais surtout cette dissection systématique rend compte de l'existence d'autres hémitéries intéressant les différents appareils : cette association malformative n'est d'ailleurs pas propre à la cyclocéphalie, mais se retrouve souvent en tératologie, les monstres étant pour la plupart des polymalformés.

L'étude embryologique et la tératologie expérimentale permettent de comprendre ces faits, et d'expliquer la précocité des atteintes tératogènes induisant la cyclocéphalie.

V u :

Le Président de la Thèse

P. B A R R Y

Vu et permis d'imprimer

DIJON, le 20 mai 1968.

LE DOYEN

F. C A B A N N E

BIBLIOGRAPHIE

ADELMAN H.B. -

The problem of cyclopia.
Quart Review. Biol. 1936 - II - P. 161-182 et 284-304.

ANCEL P. -

La chimiotératogenèse chez les vertébrés.
Encyclopédie scientifique - PARIS - Doin 1950.

BARBER A.N. et MUELLING R.J. -

Cyclopia with complete séparation of the neural and
mesodermal éléments of the eye.
Arch. opht. CHICAGO - 1950 - 43 - P. 989-1003.

BLERY M. et BOURDON R. -

Effet des radiations ionisantes sur le foetus.
Gazette Médicale de France - 1968 - T. 75 n° 8
P. 1673-1678.

BOGAERT J. -

Contribution à l'étude de la Cyclopie.
Th. Méd. LYON - 1960.

CALVET J. et BREJEAT P. -

Les cyclopes, la cyclopie et l'oeil pinéal -
Arch. Opht. - 1965 - 25 - P. 1 - 9-30.

CAMBON - SARRADON -

Cas combiné de cyclocéphale et de rhinocéphale.
Bull. Soc. Gyn et Obst. - Mars 1935.

CHAPMANN H.H. -

Human cyclopia.
Arch. of Opht. - 1936 - 16 - P. 40-45.

CHATTERJEE H. -

Morphologie et fixation de la trompe des cyclopes.
CR Ass. Anatomistes - 1949 - 36e réunion - P. 116.

COFFEY V.P. et CLARKE N. -

Cyclops foetalis. A case report.
J. Irish. Méd. Ass. - 1960 - 46 - P. 139-140.

DAMEL -

Congrès Brésilien d'ophtalmologie - 1936.

DARESTE C. -

Recherches sur la production artificielle des
monstruosités.
C.R. Acad. Sci. - 1877 - 24.

DEJEAN C. - LEPLAT G. - HERVOUET F. -

L'embryologie de l'oeil et sa tératologie.
Rapport Soc. Fr. Opht. PARIS - 1958 - Masson et Cie -
713

DELMAS A. -

Genèse des malformations du nez et des oreilles.
Actualité O.R.L. - 1945.

DUPREY G. -

Contribution à l'étude de la cyclopie.
Th. TOURS - 1966.

ELLER J. et ROLOFF A. -

Description d'un monstre cyclope.
Histoire de l'Acad. des Sci. - BERLIN - 1754.

EZES H. et SALAZO I. -

Présentation d'un monstre cyclocéphale.
Soc. Gynéco. Obst. - ALGER - 1951 - 3 - P. 250-252.

GARTNER S. -

Cyclopia.

Arch. of Ophth. - CHICAGO - 1947 - 57 - P. 220-231.

GAUCHERAND J. et NETTER A. -

Présentation d'un monstre cyclo-rhinencéphale.

Gynéco. Obst. - 1948 - 47 - T. 6 bis P. II62.

GENTIL Cl.-

Retentissement sur le développement embryonnaire et foetal des médicaments administrés à la femme enceinte.

G.M.F. - 1968 - T. 75 n° 8 - P. I639-I645.

GOEFFROY SAINT-HILAIRE I. -

Traité de Tératologie.

BRUXELLES - 1837 - II - P. 298.

GIROUD A. -

Les malformations congénitales et leurs causes.

Biol. Méd. - 1955 - 44 - P. 524-609.

GIROUD A. - DELMAS A. - LEFEBVRES J. et PROST H. -

Données morphogénétiques révélées par l'étude des malformations carencielles.

C.R. Ass. Anat. - X.L. 12ème Réunion - 1954 - 85 - P. 529-530.

GIROUD A. - LELIEVRE A. -

Eléments d'embryologie.

Libr. Lefrançois - 1965.

GIROUD A. et COLE -

C.R. des séances de la Société de Biologie.

Séance du 27.3.65 - T. 159 n° 3 - P. 606.

GIROUD A. - MARTINET M. - DELUCHAT CH. -

- Bull de l'ass. Franc. des Anatomistes.
52ème réunion - avril 1967 - P. 590-594.
- Cyclopie et cyclocéphalie.
C.R. des Séances de Biologie - T. 161 n°3 - P. 550
1967.
- Au sujet de l'apparition de malformations appartenant au groupe de la cyclocéphalie.
C.R. des séances de Soc. de Biol. - 1966 - T. 160 n° 6
P. 1180.

GRAVELOTTE J. -

Th Méd. PARIS - 1905.

GRUNWALD P. -

Absence de nerf optique dans la cyclopie.
Anat. Rec. - 1945 - 91 (I) - P. 13-20.

HAMILTON W.S. - BOYD J. D. et MOSSMAN H.W. -

Human embryology.
Cambridge - Heffer - 1962.

HUBER W. -

Sur les conditions qui déterminent la synophtalmie chez les cyclocéphales à deux yeux et sur une malformation nouvelle : la pseudo-cyclopie.
C.R. Soc. de Biol. - 1948 - 142 - P. 1562-1564.

ILIAKIS C. et GEORGIADIS G. -

Analyse d'un cas de cyclopie.
Soc. Opht. Ann. - GRECE Nord - 1961 - 120 (6) P. 566-567.

JUNCEDA AVELLO J. - MARTINEZ - FERNANDEZ J. -

Cyclocéphalus : contribucion à la casmistira de la cyclocéphalia.
Arch. Soc. Ophtal. améric - 1963 - 23 - II - P. 824-829.

KALLEN B. -

Quelques observations sur le cerveau d'un embryon d'Homacyclope de 40 mm.

C.R. Ass. Anat. - 1952 - 39ème R. - P. 638-648.

KANTOR S. -

Tératogénie du cyclocéphale et de l'arhinencéphale.
Etude expérimentale chez les oiseaux.

Arch. Anat. Histol. et embryol. - STRASBOURG - 1937 -
24 - 113-166.

KRSIAKOVA Y. - JANATA J. -

About cyclopia.

C.S.R. Z.B.L. & Allg. Path. Anat. - 1960 - 100/7-8 -
P. 344-348.

LANGMAN J. -

Embryologie médicale. Développement humain, normal et pathologique.

Masson Edit. - 1962.

LEPLAT G. -

- Description et interprétation d'un foetus humain cyclope.

Arch. d'opht. - 1913 - 33 - P. 1-8.

- Production artificielle de tétards cyclopes et anophtalmes.

Ann. Soc. Méd. Gand : 4 : 1913 - P. 1-10.

Localisation des premières ébauches oculaires chez les vertébrés - Pathogénie de la cyclopie.

Anat. Anz. - 1914 - 46 - P. 281-289.

- Action du milieu sur le développement des larves d'amphibiens. Localisation et différenciation des premières ébauches oculaires de vertébrés. Cyclopie et anophtalmie.

Arch. de Biol. - 1919 - 30 - P. 231-321.

- Embryologie de l'oeil et sa tératologie.

Dejean Hervoust - Masson - 1958 - P. 531-538.

LESBRE Fx. -

Traité de tératologie de l'homme et des animaux domestiques.
1927.

LOUIS R. -

A propos d'un cas de cyclopie .
Trav. Inst. Anat. Fac. Méd. MARSEILLE - 1962 -
Puget édit.

MARBURG O. -

Cyclopia arhinencéphalia and callosal defect the J
of Nerv et Ment. dis. Richmond.
1948 - 107 (5) - P. 430-442.

MARBURG O. et WARNER F.J. -

The brain in a case of human cyclopia.
J. Nerv Met. Dis. - 1946 - P. 103 - 319.

MARISCO J. -

Studio anatomopatologiche considerazioni patogeniche
su un caso di ciclopia.
Bull. oc. Bologna - 1948 - P. 600-614.

MELIAN J.M.-

Cyclopia.
Am. J. Opht. - 1964 - 57 (1) - P. 134-138.

METTLER F.A. et METTLER C.C. -

Description of the brain of a human cyclopiian monster.
Anat. Rec. - 1937 - 68 - P. 411.

METTLER F.A. et MARBURG O. -

The diencephalon and Telencephalon in a human case of
cyclopia and arhinia - J. Neuropath.
Exp. Neurol - 1943 - 2 - P. 113.

MONTERO E. et QUIRAO M. -

Cytogénétique de quelques malformations congénitales.
C.R. Ass. Anat. - 1965 - 127 - P. 1227-1233.

MULLER J. -

A case of cyclopia with special référence to the endocrine glands.
Med. proc. - 1961 - 7 - P. 137-143.

ORTZ LLORCA F. -

Le cerveau et l'oeil d'un embryon humain cyclope de 22 mm.
Cte rendu de l'ass. des anatomiste - 1952 - Fasc. VI - P. 725.

ORTZ LLORCA F. -

Le cerveau et l'oeil d'un embryon humain cyclope de 37 et 45 jours.
Acta. anat. - 1954 - (Basel) 23 - P. 379-385.

RABAUD E. -

Recherches embryologiques sur les cyclocéphaliens.
J. Anat. et Phys. - 1901 - P. 37 et 38.

ROGERS K.T. -

Présence of the pituitary in perfect cyclopia.
Anat. Rec. - 1957 - 128 - P. 213-221.

ROUGEMONT -SCHEIN J. -

Malformations congenitales. Fréquence et étude étiologique.
Th. LYON - 1962.

RYSANEK M. -

Cyclopia.
C.S.R. Z.B.L. Gynak - 1960 - 82/18 - P. 677-680.

SALEMBIER Y. et LIBERSA C. -

Etude d'un monstre cyclocéphalien monophthalme.
Soc. Anat. PARIS - 1953 - C.R. arch opht. PARIS - 13 (2)

SARMA V. -

Ocular abnormalities of the foetus with special reference to cyclopia.
Brit. J. Opht. - 1963 - 47 (4). - 192-202.

SERRATRICE G. - TOGA M. et LOUIS R. -

Réflexions sur la cyclopie et l'anencéphalie.
Rev ONO - 1963 - 35 (3) - P. 123-128.

SIVAN M. -

Contribution à l'étude de la cyclopie : cyclope rhinencéphale.
Th. LYON - 1956.

STOLL J. et MARAUD R. -

Introduction à l'étude des malformations.
PARIS - Gauthier 1965.

TRILLAT MONOD P. -

Un cas de monstre cyclo-rhino-stomocéphale.
Thèse Méd. LYON - 1939.

VADOT J.C. -

Malformations congénitales médianes de la face, en relation avec les troubles de la fermeture du neuro-pore antérieur.
Th Méd. - NANCY - 1963.

WAARDENBERG -

Tératologie de l'oeil et relation avec l'organisme entier.
Fortsch Angelheilkinde - 1955-4 - P. 175-240 et 241-264.

TABLE DES MATIERES

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - ETUDE ANATOMIQUE DE LA CYCLOPIE ET CLASSIFICATIONS

IV - OBSERVATIONS

V - EMBRYOLOGIE

VI - CYCLOPIE ET MALFORMATIONS ASSOCIEES

VII - ETIOPATHOGENIE

VIII - CONCLUSIONS

